Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H.A. Hirsch

UNTERSUCHUNGEN ZUR BEEINFLUSSBARKEIT VON SCHWANGERSCHAFTSÖDEMEN DURCH EINE WIRKSTOFFKOMBINATION VON DIURETIKA UND GEFÄSSAKTIVEN SUBSTANZEN. EINFLUSS AUF LABORWERTE UND BLUTDRUCK, ENTBINDUNG UND KINDLICHE PARAMETER.

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von

FRIDOLIN KONRAD BRAIG
aus Ehingen / Donau

1980

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H.A. Hirsch

UNTERSUCHUNGEN ZUR BEEINFLUSSBARKEIT VON SCHWANGERSCHAFTSÖDEMEN DURCH EINE WIRKSTOFFKOMBINATION VON DIURETIKA UND GEFÄSSAKTIVEN SUBSTANZEN. EINFLUSS AUF LABORWERTE UND BLUTDRUCK, ENTBINDUNG UND KINDLICHE PARAMETER.

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von

FRIDOLIN KONRAD BRAIG
aus Ehingen / Donau

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter:	Privatdozent Dr. S. Kunz
	(Professor Dr. H.A. Hirsch)

gedruckt bei Fa. H.-J. Köhler, Reprografischer Betrieb, Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

KAPITEL I: EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG — Seite

A. Ätiologie und Pathogenese von Ödemen in der Schwangerschaft. Entwicklung der Forschung auf diesem Gebiet, aktueller Wissensstand. 1
1. Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft. 1
2. Allgemeines zu Ödemen. 2
3. Das physiologische Schwangerschaftsödem. 3
4. Das pathologische Ödem in der Schwangerschaft. 8
a) Das Ödem bei der EPH-Gestose 8
b) Weitere Faktoren und Bedingungen für das Ödem in der Gravidität. 11
B. Ödemprophylaxe und -therapie. Bedeutung des Ödems. 13
C. Das venodiuretische Prinzip. 19
D. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-system in der Schwangerschaft (RAAS). 21
E. Fragestellung. 25

KAPITEL II: MATERIAL UND METHODEN

A. Anlage der Studie 27
B. Patientengut 29
C. Statistische Methodik 30

KAPITEL III: ERGEBNISSE Seite

Laborwerte, Blutdruck, Waden- und Knöchelumfänge 31
Verträglichkeit und Nebenwirkung 35
Schwangerschaftsverlauf, Geburt, kindliche Parameter
Tabellen 1 bis 6 37
Abbildungen 1 bis 20 46

KAPITEL IV: DISKUSSION DER ERGEBNISSE 67

Diuretika - Wirkung und Nebenwirkung
Antiödemmittel
Beinumfänge 70
Subjektive Beschwerden
Blutdruck 72
Laborparameter 73
Sekundärer Hyperaldosteronismus 81
Schwangerschaftsverlauf, Geburt, kindliche Parameter 82

ZUSAMMENFASSUNG 85

LITERATURVERZEICHNIS 87

DANKSAGUNG 95

KAPITEL I: EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

A. Ätiologie und Pathogenese von Ödemen in der Schwangerschaft. Entwicklung der Forschung auf diesem Gebiet, aktueller Wissensstand.

1. Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft.

In der Schwangerschaft können viele klinische und biochemische Daten, die bei Nichtschwangeren als normal angesehen werden, nicht als Standardwerte gelten. Viele physiologische Veränderungen setzen bereits in der Frühschwangerschaft ein, wenn die Ansprüche vonseiten der Frucht noch gering sind (HYTTEN, in: KYANK, H., 1970). Es sind nützliche und notwendige Veränderungen, die als physiologisch anzusehen sind, deren Übergänge zu pathologischen Zuständen aber oft fließend sind (KABOTH, 1925; FRIEDBERG, 1974). So gilt z.B. bei der Symptomentrias der Präklampsie, die in ihrer reinen Form im allgemeinen erst nach der 24. Schwangerschaftswoche auftritt, daß hinsichtlich dieser Symptome häufig fließende Übergänge zu den normalen Schwangerschaftsveränderungen bestehen.

Die wesentlichen physiologischen Veränderungen sind nach KYANK (1970) und FRIEDBERG (1974):

1. Zunahme des Blutvolumens
2. Erhöhung des HMV
3. Zunahme der Pulsfrequenz
4. Schwankungen des Blutdrucks
5. Veränderungen des Venendrucks. Desweiteren
6. Senkung des arteriellen P_{co2}, bedingt durch Hyperventilation
7. Senkung der Plasma-Albuminkonzentration
8. Veränderungen der Nierenclearance und
9. Veränderungen im Stoffwechsel

Auf Details der physiologischen Veränderungen wird im Folgenden nur insoweit eingegangen werden, als sie für das Verständnis der vorliegenden Problematik notwendig sind. Darüber hinausreichende Fragen verweise ich an die entsprechende Fachliteratur.

2. Allgemeines zu Ödemen.

Das Ödem läßt sich generell als eine Störung des Wasserhaushaltes definieren, die sich in einer vermehrten isotonischen Wasserretention im interstitiellen Flüssigkeitsraum des Körpers äußert. An der Pathogenese der Ödeme sind hämodynamische, hydrostatische, onkotische und humorale Faktoren sowie der Elektrolytbestand der einzelnen Flüssigkeitsräume beteiligt. Der Entstehung von Ödemen können daher sehr unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen. -Eine isotone Flüssigkeitsretention wird auch durch erhöhten Venendruck, verminderten onkotischen Drucks des Plasmas, erhöhte Aldosteronaktivität und gestörte Kapillarpermeabilität sowie -fragilität bewirkt. Unter diesen Bedingungen kommt es zum vermehrten Flüssigkeitsaustritt aus dem Gefäßbett, der klinisch als Ödem in Erscheinung tritt.

Klinische Zeichen treten allerdings erst nach Einlagerung von mehr als 3 bis 5l Flüssigkeit in Erscheinung. Die Lokalisation des Ödems wird von der Ätiologie mitbestimmt (SCHOLLMEYER, 1974).

Nach BLEYL (1975) wird desweiteren das dyshorische Ödem herausgestellt, das durch entzündliche, toxische und metabolisch bedingte Permeabilitätsstörungen entsteht. Hierbei spielt der Stoffwechsel der Filtrationsmembranen, d.h. der Kapillarwände eine Rolle. Störungen der Energiegewinnung und Energieverwertung der Endothelzellen induzieren eine erhöhte Permeabilität. Insbesondere den sog. Mediatorsubstanzen des Blutes und des Gewebes kommt

eine entscheidende Bedeutung bei der Pathogenese der Dyshorie zu. Als permeabilitätsfördernde Mediatorsubstanzen müssen besonders Histamin, die Komplementfraktionen C_1 und C_2 und die sog. Prostaglandine genannt werden.

3. Das physiologische Schwangerschaftsödem

KABOTH schrieb bereits 1925, daß vor allem die Tatsache berücksichtigt werden muß, daß die Ödeme bei der überwiegenden Mehrheit aller Schwangeren - sicher in 60 - 80%, nach ZANGENMEISTER in fast 100% - auftreten, und daß sie fast ebenso regelmäßig nach der Geburt verschwinden. Diese zeitliche Gebundenheit an das Bestehen einer Schwangerschaft und das Vorkommen der Ödeme bei im übrigen völlig normalen Schwangerschaften legen die Annahme nahe, daß eine von vornherein physiologische Erscheinung in den schweren Ödemen nur einen ins Krankhafte gesteigerten Ausdruck findet. Er weist darauf hin, daß der Eiweißgehalt des Blutserums bei Graviden im Durchschnitt etwas geringer ist als bei Nichtgraviden, daß der Wert bei Ödematösen noch weiter absinkt, und unabhängig davon auf den unterschiedlichen kolloidosmotischen Druck auch bei gleicher Eiweißkonzentration (s. auch FRIEDBERG, 1970), je nachdem es sich um Nichtgravide, ödemfreie oder ödematöse Schwangere handelt. Zunächst resultiert eine Ödembereitschaft. Doch läßt es sich nach KABOTH auch zeigen, daß in der Schwangerschaft noch andere Gleichgewichtsstörungen auftreten können, die teils durch einen veränderten Filtrationsdruck, teils durch Anomalien der Strömung im Kapillargebiet bedingt sind. Weiterhin sind nach KABOTH (1925) bei Schwangeren, insbesondere solchen mit Ödemen, regelmäßig Drucksteigerungen im Venensystem nachweisbar, welche für das Gebiet der kleinsten Venen eine erhöhte Filtrationswirkung annehmen lassen.

FRIEDBERG (1967) stellte fest, daß sich die Kreislaufzeit vom 3. bis 9. Schwangerschaftsmonat zunehmend verkürzt (ABRAMSON, 1955), daß sie sich im 10. Monat wieder der Norm nähert und in der 40. Woche sogar etwas über dem Normalen liegt (ADAMS, 1954; TOSETTI, 1958).

Als Erklärung hierfür ergeben sich die paralell verlaufende Vergrößerungen der zirkulierenden Blutmenge um durchschnittlich 1200 ml (FRIEDBERG, 1974; HYTTEN 1973), der Anstieg des HMV von 4,5 l/Min. auf 5,7 l/Min., außerdem der verminderte periphere Widerstand und die herabgesetzte Viskosität des Blutes.

Die Kapillardurchlässigkeit, gemessen nach der Methode von LANDES, ist erhöht, so daß der Flüssigkeitsdurchtritt um etwa 25% ansteigt (FRIEDBERG, 1967). Auch können dabei erhebliche Eiweißmengen die Kapillarwand passieren, wie mittels der Albuminclearance recht genau berechnet werden konnte (LUTZ und FRIEDBERG, 1961).

Die Kapillarresistenz ist nach DUMONT (in: FRIEDBERG, 1967) in 56% vermindert, in 27% gleichbleibend und in 17% erhöht.

In diesem Zusammenhang interessiert auch noch der Venendruck, der normalerweise zwischen 4 und 8 cm WS liegt und sich in der Schwangerschaft an der oberen Grenze des Normbereichs befindet oder etwas erhöht ist. Nach SCHWARZ und RETZKE (1974) sowie nach Angaben des Schrifttums liegen die peripheren Venendruckwerte in der normalen Schwangerschaft eindeutig im Normbereich, der mit 4 bis 16 cm WS angegeben wird, gemessen in der Vena mediana cubiti. RUNGE fand 1924 einen Wert von 6,2 cm WS in der Frühschwangerschaft, im III. Trimenonon 6,7 cm WS. THOMSON und Mitarbeiter (1939) messen in normalen Gravidität 7 bis 8,5 cm WS, bei Spätschwangeren nicht mehr als 14 cm H_2O. KABOTH (1925) gibt 8 bis 10 cm WS an. Weitere übereinstimmende Messungen liegen vor von KRUKENBERG (1932), BURWELL (1938), ZMITROVICH (1960), RONA,

BROWNE und Mitarbeiter (1947), LANDT und BENJAMIN (1936), LAUBE und ANTON (1972) sowie GÖLTNER und Mitarbeiter (1968, 1969).

Der periphere Venendruck ist nach LAUBE und ANTON (1972) ein wesentlicher Index für das Verhältnis zwischen zirkulierendem Blutvolumen und kombinierter Leistungskapazität von Herz- und Gefäßsystem. Bei den nichtschwangeren Frauen ergab sich ein durchschnittlicher Wert von 7,2 cm WS. Dagegen fanden sich bei den gesunden Schwangeren Venendruckwerte, die mit 15,2 cm WS an der oberen Grenze der Norm lagen.

Eine Ausnahme bilden die Werte an den unteren Extremitäten; hier finden sich ab dem 5. Monat - besonders in Rückenlage - stark erhöhte Werte bis zu 25 cm WS, bedingt durch eine mechanische venöse Abflußstörung infolge einer Kompression der Beckenvenen und der Vena cava inferior durch den graviden Uterus, sowie infolge eines Druckanstiegs in den Vv. uterinae auf etwa 25 cm H_2O (FRIEDBERG, 1967; SCHWARZ und RETZKE, 1974).

Die physiologischen Veränderungen während der Gestation führen zu einer Intensivierung des Wasserstoffwechsels. Dies wird einerseits möglich durch die Vermehrung des zirkulierenden Blutvolumens, andererseits durch eine erhöhte Bereitstellung von Wasser im mütterlichen Organismus, u.a. im Unterhautzellgewebe. - Während der normalen Gravidität und bei Toxikosen verändern sich überwiegend die Flüssigkeitsvolumina des extrazellulären Raumes. Nachdem in der normalen Schwangerschaft das Volumen des interstitiellen Raumes sich um etwa 2 bis 3l vergrößert, was einer Zunahme von etwa 10% entspricht, kann bei Schwangerschaftstoxikosen, abhängig vom Grad der Wasserretention, diese Volumenzunahme erheblich übertroffen werden (eventuell um mehr als 20l) (FRIEDBERG und HOCHULI, 1967). Nach denselben Autoren können im interstitiellen Raum 5 bis 6 l Flüssigkeit zurückgehalten werden (etwa + 30%), ohne daß klinische Zeichen manifest

werden (latentes subklinisches Ödem). Das Vorhandensein persistierender und manifester Ödeme bedeutet also bereits eine erhebliche Flüssigkeitsretention.

Auch STUMPE und KRÜCK (1970), sowie SCHREY und NEUMANN (1976), machen darauf aufmerksam, daß das Flüssigkeitsvolumen des Bindegewebes schon um ca. 30% überhöht sein kann, bevor eine äußere Veränderung überhaupt sichtbar wird. Vorher ist ein Ödem gewöhnlich nicht erkennbar. Die Faktoren, die hier wirksam werden, d.h. die Drucke über die Kapillarmembran, die das Gleichgewicht im Volumenfluß zwischen Plasma und interstitieller Flüssigkeit bestimmen, hat schon STARLING 1896 quantitativ beschrieben.

Wir können zusammenfassend sagen, daß das physiologische Ödem ein latentes subklinisches Ödem ist. Als physiologische Schwangerschaftsödeme gelten aber auch noch solche, die sich im Gegensatz zu den persistierenden meist nach kurzer Bettruhe oder Hochlagerung der unteren Extremitäten wieder zurückbilden!

Demgegenüber sei hier bereits erwähnt, daß man unter den leichten Formen der Präklampsie klinisch mäßige, meistens nur auf Knöchel oder Unterschenkel (prätibial) lokalisierte Ödeme findet, welche aber vielfach trotz Bettruhe ohne saldiuretische Therapie nicht zurückgehen.

Über die Ursachen, die zu der Flüssigkeitszunahme im interstitiellem Gewebsraum der Mutter führen, ist bis heute nur wenig Sicheres bekannt. Für diese noch "physiologischen Schwangerschaftsödeme" spielen wahrscheinlich sowohl lokale Faktoren im Interstitium, als auch hämodynamische Alterationen eine Rolle. Nach FRIEDBERG (1967, 1974) kann mit Recht angenommen werden, daß die physiologische Flüssigkeitsretention im mütterlichen Gewebe während der Gravidität vorwiegend durch eine hormonal bedingte Änderung der Wasserbindungsfähigkeit der interstitiellen Grundsubstanz hervorgerufen wird. Die überwiegende Lokalisation dieser noch

pgysiologischen Ödeme in den unteren Extremitäten ist hämodynamisch zu erklären (Venendrucksteigerung, hydrostatischer Druck, Kapillarpermeabilität, onkotischer Druck des Blutes).

Adiuretin

Entgegen der früheren Ansicht von ANSELMINO und HOFFMANN kann heute ein Zusammenhang zwischen der Ödementstehung und dem Adiuretin weitgehend verneint werden (FRIEDBERG und HOCHULI, 1967).

Aldosteron

GEDIGK (1974) schreibt noch, daß das Schwangerschaftsödem u.a. auf eine erhöhte Abgabe von Aldosteron und die dadruch bedingte Salzretention zurückgeht. Dies muß allerdings verneint werden. Gültigkeit besitzt heute die Vorstellung, daß die vermehrte Aldosteronproduktion der durch Progesteron hervorgerufenen Natriurese entgegenwirkt. Allgemein nimmt man an, daß die erhöhte Aldosteronsekretion in der Gravidität einen regulatorischen Vorgang darstellt, der primär eine positive Natriumbilanz zum Ziele hat, in dem Bestreben, den erhöhten Natriumbedarf auf jeden Fall zu sichern (KYANK, 1970; FRIEDBERG und HOCHULI, 1967).

Östrogene, Gestagene (KAISER, 1974)

Am Gefäßsystem erfolgt unter der zunehmenden Östrogenwirkung eine Weiterstellung der Arteriolen, die Strömungsgeschwindigkeit und die Kapillarresistenz nehmen zu, die Hautdurchblutung steigt und die Sauerstoffausnutzung des peripheren Blutes ist verbessert. Es kommt zu einer leichten Hydrämie.

Progesteron führt demgegenüber zu einer verstärkten Blutfülle durch Weiterstellung der Gefäßwände, die Permeabilität wird erhöht.

Im Wasser- und Mineralhaushalt bewirken Östrogene eine Retention durch Einlagerung von vorwiegend extrazellulärem Wasser. Progesteron hat einen geringen diuretischen Effekt.

4. Das pathologische Ödem in der Schwangerschaft.

a) Das Ödem bei der EPH-Gestose

Die Pathogenese des Gestoseödems ist ein komplexer und noch nicht endgültig aufgeklärter Vorgang. Das Krankheitsbild der Präeklampsie ist durch die drei Kardinalsymptome Hypertonie, Proteinurie und Ödem gekennzeichnet. An dem das Krankheitsbild auslösenden Mechanismus sind eine plazentare Insuffizienz infolge einer uteroplazentaren Ischämie und vermutlich eine Antigen-Antikörperreaktion durch Einschwemmung fetaler Elemente in den mütterlichen Kreislauf, sowie eine Progesteronhyposekretion beteiligt. Als primäre Störung entwickelt sich eine allgemeine Vasokonstriktion mit renaler Minderdurchblutung und Hypertonie. Neben der Einschränkung des Glomerulumfilterats um bis zu 50% mit nachfolgender Natrium- und Flüssigkeitsretention führen morphologische Veränderungen der glomerulären Basalmembran, die entweder durch eine vorbestehende Nierenerkrankung bedingt sind oder die unter dem Krankheitsbild selbst entstehen, zur Proteinurie mit ihren Folgen der Hypoproteinämie, speziell Hypalbuminämie, und den sich daraus ergebenden Konsequenzen für den kolloidosmotischen Druck des Plasmavolumens. Aus Hypovolämie und morphologischen Veränderungen der Plazenta resultiert eine plazentare Hypoxie mit plazentarer Insuffizienz, so daß sich der Kreis der Pathogenese zum Circulus vitiosus schließt.

Es hat sich gezeigt, daß in jedem Fall, variiert durch die Ätiologie, ein multifaktorieller, komplexer Vorgang für die Auslösung und Unterhaltung der Ödemkrankheit verantwortlich ist. Hämodynamisch-hydrostatischen und kolloidosmotischen Kräften als physikalischen Parametern stehen die humoralen Faktoren als chemische Parameter gegenüber. Die gestörte Ausscheidungsfunktion aus renaler oder extrarenaler Ursache tritt als konditionierender Faktor in vielen Fällen hinzu. Der meist primären Flüssigkeitsverteilungsstörung durch Störung im Gleichgewicht der physikalischen Parameter folgen als sekundäre Konsequenz die Veränderung des Natrium- und Wasserhaushalts nach (SCHOLLMEYER, 1974).

FREUND und Mitarbeiter (1977) stimmen damit überein. Der kolloidosmotische Druck war bei ihnen auf die Hälfte des Normalwertes verkleinert. Der Mechanismus, durch welchen das Serum-Albumin abnimmt, ist nicht ganz sicher geklärt; möglicherweise ist die Albuminsynthese aufgrund von Lebernekrosen verringert, obwohl weder klinische noch Labordaten auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen.

Von großer Bedeutung für die Schwangerschaftspathologie ist die renale Wasser- und Natrium-Elimination. Durch das normal um 20-30% erhöhte glomeruläre Filtrat in der Gravidität nimmt der sog. Na-Load zu; trotzdem erfolgt die Rückresorption in den Tubuli fast vollständig. Dagegen kommt es bei den Toxikosen zu einer glomerulotubulären Imbalanz, wodurch bei vermindertem glomerulärem Filtrat eine gesteigerte tubuläre Na-Retention einsetzt, die wohl sicher eine der entscheidenden Ursachen der Schwangerschaftsödeme ist (FRIEDBERG, 1974).

Das im Mittelpunkt der Gestosesymptomatik stehende Ereignis scheint der Gefäßspasmus (FRIEDBERG, 1974) und die Fibrinablagerung (JANISCH, 1971) zu sein, die generell im Organismus anzutreffen und nicht organspezifisch ausgerichtet sind. Die Gefäßspasmen ziehen funktionelle und/ oder morphologische Veränderungen nach sich. Es überwiegen bei weitem die renalen Symptome, also die Proteinurie, die Ödeme und evtl. die Oligurie und Anurie. Die Wasserretention ist dabei häufig das erste Zeichen einer beginnenden Toxikose, wobei man heute, wie bereits erwähnt, eine intrarenale Wasser- und Elektrolytretention annimmt.

Für die Proteinurie ist wahrscheinlich die gesteigerte Permeabilität der Glomerulumkapillaren für Albumine verantwortlich, was zur Verminderung der Serumalbumine führt. Dadurch wird die Ödembildung begünstigt (FRIEDBERG, 1974; BRASSINE, 1972). Nach HYTTEN und LIND (1973) ist es allgemein anerkannt, daß Präklampsie mit einem Sinken der Serum-Albumin-Konzentration unter das normale Schwangerenniveau assoziiert ist, obwohl die Differenz weniger als 0,5 g% beträgt.

Bei den präklamptischen Frauen liegt nach LAUBE und ANTON (1972) der periphere Venendruck durchschnittlich etwas niedriger als bei gesunden Schwangeren, was auf das pathogenetische Grundgeschehen hinweist, bekanntlich mit Angiospasmus und gesteigerter Kapillarpermeabilität, die mit einer verstärkten Flüssigkeitsabwanderung in den interstitiellen Raum kombiniert ist.

Bedeutung des HISTAMIN für die Ödembildung.

Mit großer Wahrscheinlichkeit bestehen Beziehungen zwischen Histamin-Stoffwechsel und Pathogenese der Ödeme bei den präklamptischen Schwangeren (ANTON und Mitarb., 1970). Nach ANTON u.a. ist die Histaminausscheidung während der Schwangerschaft und besonders beim präklamptischen Symptomenkomplex gegenüber den Werten nichtgravider Personen (um das 10 bis 20-fache) erhöht. Besonders hohe Histaminwerte fanden sich bei Übertragung und bei der Spätgestose. Bei schwerer Eklampsie und Präklampsie waren die Werte i.a. jedoch niedriger (ANTON und Mitarb., BJURÖ, LINDBERG, WESTLING).

Unter dem Einfluß des erhöhten Histaminspiegels kommt es neben der ins Pathologische gesteigerten Gefäßpermeabilität, zu einer Aktivierung der Hyaluronidase (RÜVKONA) und damit zur Depolymerisation der Hyaluronsäure mit Verminderung der Wasserbindungskapazität der Grundsubstanz des Bindegewebes. Die aus der Grundsubstanz freigesetzte Flüssigkeit sammelt sich in den Gewebsspalten an und manifestiert sich klinisch in der Ausbildung von Ödemen.

Histamin zeigt also im Hinblick auf die Ödembildung einen doppelten Wirkungsmechanismus.

Adipositas

HOEHN und Mitarb. (1976) und HOHLWEG-MAJERT (1975) konnten nachweisen, daß die meisten Erkrankungen und Komplikationen häufiger auftraten, je höher die Gewichtsklassifikation der untersuchten Patientinnengruppe war. Auch die Varicosis trat häufiger auf.

b) Weitere Faktoren und Bedingungen für das Ödem in der Gravidität: Hormonelle Einwirkungen. Das venöse (Stauungs-) Ödem.

Jede venöse Abflußbehinderung oder Dilatation der Arteriole geht mit einem Anstieg des Kapillardruckes einher (STUMPE und KRÜCK, 1970, SANTLER, KIRALY, NEUMANN, 1977). Außer lokal bedingten Abflußstörungen (z.B. Varicosis) finden sich stauungsbedingte Ödeme auch bei Kompression im kleinen Becken. Dadurch wird das "venöse Ödem" bedingt, es ist also ein filtrationsbedingtes Ödem (FISCHER, 1977, in: SANTLER und Mitarb.).

Beeinflußt wird das venöse Ödem nicht nur durch die vermehrte Blutmenge und den verlangsamten venösen Rückstrom, sondern in erster Linie auch durch die hormonellen Faktoren. Treffen hydrostatische und hormonelle Faktoren ungünstig zusammen, kann sich eine Schwangerschaftsvaricosis entwickeln (WALZ, GÖLTNER, SCHLUNK). Die Dekompensation beginnt, wenn infolge Erweiterung des Venenkalibers die Klappen insuffizient werden (GREITHER, 1972).

Krampfaderbildung und Venenklappenfunktion verschlechtern sich mit Alter und Geburtenzahl (GÖLTNER, 1974; HOHLWEG-MAJERT, 1975; MADAR, 1976).

Die Disposition zu Varicen während der Schwangerschaft ist, wie bei allen Varicen, hereditär (SIGG, in KÄSER u.a., 1972). Bei ihrer Entstehung spielen die familiär anlagebedingte Gewebsschwäche, die minderwertigen Klappen, durchgemachte Thrombosen, stehender Beruf und mangelnde Bewegung, falsche Ernährung und Adipositas eine entscheidende Rolle. Das reichlich gebildete Progesteron in der Gravidität ist von großer Bedeutung. Die daraus resultierende Erweiterung der Venen zeigt sich besonders im Bereich des erschwerten venösen Rückflusses der unteren Extremität (GÜß, 1973).

Die erhöhten Anforderungen treffen somit eine endokrin alterierte Venenwand. Auf der Basis der endogenen Disposition

führt die erhöhte Belastung bei einem Großteil der Graviden zur Dekompensation und klinisch manifesten Symptomatik mit den Zeichen der chronisch venösen Insuffizienz (ADOLF und Mitarb., 1976).

In diesen Venen entstehen die nach der Geburt so häufigen Thrombosen und Embolien "aus heiterem Himmel", die nach SIGG (1972) alle vermieden werden könnten, wenn schon vor der Geburt die Ödeme und damit die Venenwandreizung gebessert würden. Dies wäre die beste und wirksamste Thromboseprophylaxe.

In der 2. Hälfte der Schwangerschaft weisen 70% aller Schwangeren und 90% aller graviden Varicenträgerinnen gegen Abend aus thromboembolisch-prophylaktischer Sichttherapiebedürftige Beinödeme auf, Erstgebärende, sofern sie gesunde Beine haben, in etwa 50% (SIGG, 1972).

Die venöse Insuffizienz kann sich nach SCHNEIDER (1972) auch ohne Drucksteigerung entwickeln (Druck-Volumen-Kurve). Der adäquate Reiz für die Hypertrophie der Venen ist der Füllungszustand. Bei Versagen der Muskelpumpe entwickelt sich die venöse Insuffizienz, d.h. die Versumpfung des Gewebes.

Die Muskelpumpe als peripherer lokaler Entlastungsmechanismus ist aber nach ADOLF u.a. (1976) "bei Schwangeren wesentsich gestört".

FISCHER (in: SANTLER u.a., 1977) spricht von der "funktionellen venösen Insuffizienz", die aus erhöhtem Venenpool, venösem Hypertonus, und dadurch bedingter Störung der Mikrozirkulation mit Versumpfung des perivenösen Gewebes resultiert.

ADOLF u.a. (1976) objektivierten eine ausgeprägte venöse Drainageinsuffizienz der unteren Extremitäten als obligaten Befund und sprechen von der "schwangerschaftsspezifischen venösen Dysfunktion". Im letzten Trimenon ist die venöse

Drainagekapazität um durchschnittlich 30% eingeschränkt. Ursache sind hormonelle, dilatatorische Einflüsse auf die Gefäßwand. Die Drainageinsuffizienz ist als dominierender Realisationsfaktor der Schwangerschaftsvaricose aufzufassen. Dagegen ist ein direkter Zusammenhang zwischen statischer Druckerhöhung und Varicosemanifestation nicht nachweisbar. Die uterine Abflußbehinderung hat nur begrenzten Einfluß auf die Dynamischen Meßwerte.

SCHLÜTER (in: LÖSEL, 1967) unterscheidet von vornherein undichte Venenklappen, begrenzt dichte Klappen und druckbegrenzt dichte Klappen. Bei Insuffizienz kommt es zur Varicosis mit der häufigen Komplikation des Beinödems. Es ist filtrationsbedingt. Ist es dann im Verlauf der Erkrankung zu einer zusätzlichen Wandschädigung gekommen, dann spielt auch eine vermehrte Kapillardurchlässigkeit eine Rolle.

Schließlich sind noch die Ödeme als Folge einer Störung des Elektrolytstoffwechsels zu erwähnen.

Bei der Hypokaliämie spielt wahrscheinlich eine Natriumretention infolge einer durch den Kaliummangel bedingten Störung des Elektrolytaustausches in den Zellen der Nierentubuli eine Rolle (STUMPE und KRÜCK, 1970).

B. Ödemprophylaxe und -therapie.
Bedeutung des Ödems.

Ödeme beeinträchtigen ihrerseits u.U. durch Anspannung der Haut und erhöhten interstitiellen Druck zusätzlich den venösen Abfluß (EHRLY, BÖS, 1977). Das venöse Stauungsödem ist stets Ausdruck einer mangelhaften Gewebsdrainage, die nicht nur Wasser- und Elektrolyte, sondern auch die Produkte des übrigen Gewebsstoffwechsels betrifft. Die Verlängerung der Transitstrecke bedeutet eine weitere, zusätzliche Erschwerung des Stoffaustausches. Damit steht das Ödem am Beginn einer ganzen Kette weiterer darauf folgender Krank-

heitsveränderungen bis hin zum morphologischen Ödem mit dystrophischen Erscheinungen. Die Beseitigung des Ödems stellt daher keine rein symptomatische Maßnahme dar, sondern im Hinblick auf die Folgeerscheinung eine sinnvolle, relativ kausale Therapie, relativ deshalb, weil die eigentliche Ursache des Ödems nicht behoben werden kann. Es ist daher mit einer bloßen Entstauung nicht getan, und wird das Erreichte nicht erhalten, muß es zwangsläufig zur Wiederkehr des Ödems kommen (FISCHER, 1977).

Die prophylaktische Behandlung Schwangerer, die an Ödemen, Varicen und venösen Zirkulationsstörungen leiden, ist wichtig zur Vermeidung von Thrombosen und Embolien im Wochenbett IRNIGER, SIGG, STAMM, 1964; SIGG, in: KÄSER u.a., 1972).

Wird der funktionelle Aspekt der Anpassung des Venensystems an die Veränderungen in der Schwangerschaft mitberücksichtigt, so zeigt sich, daß die Adaptation an das vermehrte Blutvolumen nicht immer ideal gelingt. Deutlich wird dies z.B. daran, wie häufig Frauen über Beschwerden venöser Insuffizienz (BvI) klagen. Solche sind Stechen, Ameisenlaufen, Schmerzen, Müdigkeits-, Schwere-, Schwellungsgefühle sowie nächtliche Wadenkrämpfe, die sich teils durch die endokrinen Einflüsse der Gravidität erklären lassen (WENDERLEIN, 1976).

Hier sei noch auf eine interessante Untersuchung von WENDERLEIN (1976) verwiesen. Die Beobachtung der Diskrepanz zwischen BvI der Beine und gröberen anatomischen Befunden war im Anlaß zur Untersuchung unter psychologischen Aspekten. Schwangere mit ausgeprägten neurotischen Persönlichkeitseigenschaften (nach MPI) gaben doppelt so oft solche Beschwerden an als Frauen ohne Neurotizismus. Auch introvertierte Schwangere (nach MPI) litten häufiger als zu erwarten an venösen Beinbeschwerden. Schwangere mit häufigen psychosomatischen Beschwerden und beeinträchtigter Allge-

meinbefindlichkeit (nach BS) gaben besonders häufig BvI an. Bei dieser Gruppe von Frauen, meist mit häufigen und starken BvI, werden oft sogenannte 'Venentonika' verordnet, deren Effektivität von Pharmakologen recht kritisch beurteilt wird. Aber der Placebo-Effekt wird dazu beigetragen haben, daß "Venentonika" bei venösen Beschwerden recht häufig verordnet werden.

Nach ADOLF u.a. (1976) ist jede Schwangere als veneninsuffizient zu betrachten, da sich eine Varicosis zu jedem Zeitpunkt jeder Gravidität entwickeln bzw. verstärken kann, und so sind mit der Schwangerschaftsdiagnose prophylaktische bzw. therapeutische Maßnahmen zu erwägen.

Für die EPH-Gestose bedeutet dies zunächst genaueste anamenestische Erhebungen und vor allem bereits Gesundenuntersuchung auf Aufdeckung von klinisch inapparenten Erkrankungen, die Beratung vor der Schwangerschaft sowie die Frage nach dem Zusammentreffen ungünstiger Faktoren. Schließlich vorsorgende Maßnahmen in graviditate. Von diesen drei Möglickheiten bleibt meistens nur die dritte (RIPPMANN, (1974).

Zur Frage der Therapie der EPH-Gestose kommt es zunächst einmal darauf an, die Vasokonstriktion zu beseitigen. Dieses Ziel erreichen wir bei einem Teil der Fälle schon durch Bettruhe und eingeleitete Entwässerung.

Neben der bekannten diuretischen Wirkung von Bemetizid (Diu 60) will ich an dieser Stelle auf die bei geringer Toxizität von Diu 60 statistisch signifikante Gefäßwirkung hinweisen (JACOBI und FONTAINE, 1966): Es kommt zu einer Gefäßerweiterung, und entsprechend der Vasodilatation konnte (am Tier) eine Senkung des arteriellen Blutdruckes festgestellt werden. - Nach SELCHAU (1970) wird für Thiazide auf jeden Fall eine Verminderung des beim Hochdruck abnorm gesteigerten Arteriolentonus angenommen. Das Heparin durchbricht aufgrund seiner fibrinolytischen Wirkung den Circulus vitiosus des pathogenetischen Geschehens, zur zentral-

kortikalen Dämpfung kommt Distraneurin zur Anwendung. Hand in Hand mit den medikamentösen gehen diätetische Maßnahmen (JANISCH, 1971; FRIEDBERG, 1974).

Von besonderer Bedeutung ist die Prophylaxe und die Therapie des venösen Beinödems in der Schwangerschaft, vor allem hinsichtlich der Komplikationen im Wochenbett. Nach GÜß (1973) kommt dieses Gebiet in der Vorsorge entschieden zu kurz. Dabei sind viel wichtiger als die sofort ins Auge springenden Knöchelödeme die durch Daumendruck auf die Tibia feststellbaren Unterschenkelödeme. Die pathogenetischen Gesichtspunkte hierzu sind aus der phlebologischen Praxis nur allzu bekannt, das therapeutische Bemühen wird unten dargelegt.

Zunächst noch zu den Bein- und Vulvavaricen: Die vorbeugende oder therapeutische Einnahme von Medikamenten kann zwar die Beschwerden, weniger jedoch das Grundleiden beeinflussen (MORRIS, in: KÄSER, 1967).

GÖLTNER (1974) schlägt vor, vor allem physikalische und mechanische Maßnahmen anzuwenden: systematische Atemübungen, gezielte Krankengymnastik, Spannungsübungen der Beinmuskulatur, Wickeln der Beine und vernünftige Tagesrhythmusplanung. Als gleichwertige, jedoch aufeinander angewiesene Partner des Kompressionsverbandes gelten milde und kaliumunschädliche Medikamente (SANTLER, KIRALY, NEUMANN, 1977).

Die Behandlung und Prophylaxis der venösen Störungen im Bereich der unteren Extremitäten muß die vielzahl der ätiologischen Faktoren der venösen Insuffizienz berücksichtigen (MÜLLER, 1971). Es ist schon vor Jahren die saldiuretische Therapie empfohlen worden (SCHOOP, 1968). Wegen der Verschiebung des Elektrolythaushaltes war man jedoch bisher mit dem Einsatz von Saluretika zurückhaltend. Die diuretische Therapie als Dauerbehandlung hat eine Wende durch die Verwendung von Pharmaka erfahren, die zu keiner nennenswerten Beeinflussung des Elektrolythaushaltes führen (KLÜKEN, 1974).

Intern und extern wird versucht, das Ödem auf verschiedene Art zu beeinflussen, wobei im wesentlichen zwei Prinzipien zur Anwendung gelangen, die Förderung der Diurese, oder die Verwendung von ödemprotektiven Pharmaka (BÜRGI, 1975). Besondere Bedeutung haben nach BÜRGI antiödematöse Substanzen zur Behandlung venöser Abflußstörungen. Dabei ist eine grundlegende Feststellung für die therapeutischen Konsequenzen, daß vom normalen Flüssigkeitsgehalt eines Beines bis zum Auftreten vom sichtbaren Ödem (ein Plus von mehr als 30%) ein Ödem zwar spürbar und evtl. durch Schmerz signalisiert wird, aber noch nicht sichtbar ist (SCHREY, NEUMANN, 1976). Hier gilt für Präventions- und Rehabilitationsmaßnahmen, daß die medikamentöse Therapie umso erfolgreicher sein wird, je früher sie einsetzt. Untersuchungen von FISCHER, RIETSCH und KAISER (1975) haben bestätigt, daß ein Stauungsödem im steady state durch Einnahme eines Saluretikums noch beeinflußt werden kann. Das Mittel Dehydro-Sanol-Tri verzögert nach denselben Untersuchungen die Wiederanschoppung eines Stauungsödems.

Unter Fortbestand der Bedeutung von Kompressionsverbänden in Verbindung mit aktiver Muskelbetätigung bei phlebologischer Indikation beschäftigt man sich heute zunehmend mit dem Volumenproblem (SCHNEIDER) und versucht medikamentös das vermehrte interstitielle Flüssigkeitsvolumen zu beseitigen, während bisher vorwiegend Substanzen angewendet wurden, denen Tonusverbesserung und Normalisierung der Kapillarfunktion zugeschrieben wurden.

Das venodynamische Prinzip (Die Behandlung mit sog. Venenmitteln)

Es beruht auf der Normalisierung der Permeabilität und der Fragilität. Die Präparate enthalten Aescin und Flavonoide, der positive Einfluß auf die erhöhte Durchlässigkeit betrifft Kapillaren und Venolen, und auch der Venentonus soll erhöht werden. Letzteres trifft jedoch nach FELIX (in: SANTLER u.a., 1977) nicht zu. Diese Substanzen hindern wohl den Durchtritt

wässriger Flüssigkeit durch das Endothel in beiden Richtungen, und hemmen auch wahrscheinlich Vorgänge, die zur Erhöhung der Endotheldurchlässigkeit führen (FISCHER, 1968; FISCHER und HENSEL, 1968; FELIX, 1970 b). Eine therapeutische günstige verzögernde Wirkung ergibt sich also vor allem dann, wenn ein Ödem entsteht oder ein mäßiges Ödem zunimmt. Der Effekt beruht wahrscheinlich auf Oberflächenaktivität (SANTLER u.a., 1977). Der Mechanismus funktioniert v.a. in gesunden Kapillaren, die für Eiweiß noch nicht durchlässig geworden sind. Diese Bedingung ist in erster Linie beim hämodynamischen Ödem erfüllt, das sich aufgrund eines zu hohen Kapillardruckes bildet. FISCHER (1960) schlug vor, von protektiv - antiödematösen Präparaten zu sprechen. Eine genauere Definition der passiven Wirkung gibt KLÜKEN (1974), der von ödemprotektiven Pharmaka spricht. MERLEN und COGET (1975) schreiben den Bioflavonoiden noch zwei weitere pharmakologische Eigenschaften zu: eine trophische Wirkung auf das perivaskuläre Bindegewebe sowie Veränderung seiner Spannung, und einen Vitamin C-sparenden Effekt, womit sie zur Regulation des oxydativen Energiestoffwechsels der Zelle beitragen.

Das diuretische Prinzip

Die Verwendung diuretisch wirksamer Substanzen gegen venöse Stauungen ist ein Vorstoß in therapeutisches Neuland. Durch Verminderung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens wird eine erhöhte Wiederaufnahme von Gewebsflüssigkeit ins Gefäßsystem erzielt. Dabei haben zahlreiche Untersuchungen gezeigt, daß das ödematöse Gewebe mehr Wasser verliert als das gesunde, "trockene" Gewebe. Die Wirkung wird nämlich durch den onkotischen Druck des Interstitiums begrenzt, der im ödematösen Gewebe wegen des hohen Wassergehaltes nur langsam zunimmt. Zudem ist der interstitielle hydrostatische Druck durch das Ödem stark erhöht, so daß die Nettoabsorption stärker ist als im normalen Gewebe. Die systemische diuretische Wirkung kann also lokale Ödeme bevorzugt ausschwemmen, weil hier die Innenwiderstände langsamer wachsen als im normalen Gewebe.

Befürchtungen und Vorbehalte hinsichtlich der Beeinflussung des Elektrolythaushaltes und des Thromboserisikos konnten mittlerweile durch neue, milde wirkende und kaliumsparende Substanzen beseitigt werden. Hämorheologische Untersuchungen von EHRLY und BÖS (1977) über Dehydro Sanol Tri bestätigen dies: Es kommt weder zu einer signifikanten Hämokonzentration noch zu einer Veränderung der Blut- und Plasmaviskosität. Es kommt auch nicht zu einer Dissoziation zwischen renaler Ausscheidung einerseits und Mobilisierung des Ödems andererseits. Der venöse Abfluß wird während der Therapie durch die relative Erweiterung der venösen Strombahn infolge nachlassenden Ödemdruckes auf die Gefäße sogar verbessert.

Eine medikamentöse Beeinflussung der Ödeme durch kombinierte Gaben von Diuretika und Flavonoiden erscheint aussichtsreich (SCHNEIDER, 1972).

C. Das venodiuretische Prinzip. Fragestellung

Das sog. venodiuretische Prinzip,
präsentiert durch Dehydro Sanol Tri, soll in sich alle geforderten Voraussetzungen vereinigen: es dichtet die Membranen ab, es schwemmt überhöhte Gewebsflüssigkeit langsam aus, ohne die anderen Organe "auszutrocknen", und dies ohne Kaliumrisiko und ohne Thrombosegefahr (SCHREY, NEUMANN, 1976; EHRLY, BÖS, 1977). Das Präparat verhindert die Eskalation der venösen Insuffizienz in Richtung Ulcus cruris bereits in dem für eine medikamentöse Therapie geeignetsten Bereich: Schmerzhafte Stauungsbeschwerden und varicös bedingte Ödeme (SCHNEIDER, 1972). Im schwach kaliumausscheidenden Bemetizid und im kaliumretinierenden Triamteren fand man zwei gut diuretisch wirksame Substanzen, die sich in Wirkungseintritt und Wirkungsdauer synergistisch ergänzen, sich in ihrem Einfluß auf den Kaliumhaushalt bei einem Dosierungsverhältnis von 1:2 aber neutralisieren (SELCHAU, 1970; SCHREY, NEUMANN, 1976; NEUMANN, HAASE, 1977; NEUMANN, SCHMIDT, 1977; FISCHER, 1977).

Dehydro Sanol Tri

Indikation: Schmerzhafte Stauungsbeschwerden, statische (lokale) Ödeme mit Störung der Kapillarpermeabilität, idiopathische sowie prämenstruelle Ödeme, Schwangerschaftsödeme.

Zusammensetzung: Triamteren 20 mg, Bemetizid (Diu 60) 10 mg, Hesperidin-Komplex 80 %ig (Citrus Flavonoide) 50 mg, Aneurinnitrat 2 mg.

Kontraindikationen: Ausgeprägte Leberinsuffizienz, Nieren-Insuffizienz (Kreatinin-Wert über 3 mg%), therapieresistente Hypo- und Hyperkaliämie, Sulfonamidüberempfindlichkeit, Gicht.

Nebenwirkungen: Zum Präparat:
Nur vereinzelt werden - vor allem bei Patienten mit ausgeprägter Hypotonie - Schwindel und kollapsähnliche Erscheinungen beobachtet.
Nach Literaturangaben:
Thiadiazinderivate können selten Veränderungen der Hämatopoese wie Leukopenie, Agranulocytose, Thrombocytopenie auslösen. Parästhesien, allergische Hauterscheinungen und Magen- und Darmbeschwerden sind ebenfalls selten. Schwäche, Kollapsneigung und Schläfrigkeit können Folge des Wasserentzugs sein oder sind auf vorher vorhandene Störungen des Elektrolythaushaltes zurückzuführen.

Triamteren: Selten Magen- und Darmbeschwerden, vereinzelt Kopfschmerzen, Schwindel und Hypotonie.

Besonderer Hinweis: Bei Diabetikern ist eine Herabsetzung der Glukosetoleranz möglich. Bei Langzeitbehandlung wird Kontrolle der Harnstoffwerte empfohlen. Der gleichzeitige Gebrauch von Antihypertonika kann zu einem additiven blutdrucksenkenden Effekt führen. Bei Patienten mit harnsaurer Diathese werden Harnsäurekontrollen empfohlen, da Thiazide (Bemetizid) gelegentlich den Harnsäurespiegel im Blut erhöhen können. Obwohl keine Anzeichen für eine teratogene Wirkung bekannt sind

(JACOBI und FONTAINE, 1966; SCHREY und NEUMANN, 1976), sollte Dehydro Sanol Tri in den ersten 4 Monaten der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden.

Dosierung: Täglich morgens 1 Dragee nach dem Frühstück. Wenn eine stärkere Wirkung gewünscht wird, kann die Dosis ab 3. Tag auf 2 Dragees morgens bis zum 14. Behandlungstag erhöht werden, dann sind die Ödeme im Durchschnitt ausgeschwemmt (FELIX, in: SANTLER u.a., 1977).
Erhaltungsdosis: Jeden 2. oder 3. Tag 1 Dragee nach dem Frühstück.

Anmerkung: Bei gesteigerter Diurese kann es nach JACOBI und FONTAINE (1966) gelegentlich zu einer Ausscheidung von Thiamin kommen. Das Präparat enthält daher prophylaktisch 2 mg Vitamin B_1 pro Dragee. Auch bei der Therapie von Beinkrämpfen hat sich das bewährt (MORRIS, in: KÄSER, 1967). Bei Diu 60 kommt es allerdings nicht zu einer gesteigerten, sondern nur zu milder Diurese.

D. Das Renin - Angiotensin - Aldosteronsystem in der Schwangerschaft (RAAS).

Nach HYTTEN und LIND (1973) zeigt die Plasmaaktivität von Renin in der Schwangerschaft einen beträchtlichen Anstieg, nämlich auf das 5 - 10-fache des Nichtschwangerenniveaus. Die Quelle des zusätzlichen Renins ist sicherlich die mütterliche Niere und nicht der Fetus oder die Placenta, da der Spiegel für mindestens 24 h nach der Geburt hoch bleibt. Ebenso ist das α_2 - Globulin - Substrat, aus welchem durch den Einfluß von Renin Angiotensin entsteht, beträchtlich in der Schwangerschaft erhöht, was aber nicht notwendigerweise eine erhöhte Produktion von Angiotensin bedeutet, nach denselben Autoren ist kein Anhalt dafür. Andererseits sind sie der Meinung, daß

die gesunde schwangere Frau eine ziemlich reduzierte Sensitivität gegenüber Angiotensin hat, vielleicht aufgrund einer vermehrten peripheren Zerstörung durch den angehobenen Spiegel von zirkulierenden Aminopeptidasen. Sie zeigen auf, daß Frauen, die eine Präklampsie entwickeln, in der Frühschwangerschaft eine höhere Plasma - Renin - Aktivität hatten als gesundbleibende Schwangere.

Der Aldosteronspiegel steigt in der Schwangerschaft um das 10 - 20 - fache. Es wird in der Theorie dafür verantwortlich gemacht, den salzverlierenden Effekt von Progesteron auszugleichen.

Von beiden, Östriol und Östradiol, wurde gezeigt, daß auch sie substentielle Zunahmen der Aldosteronsekretion verursachen.

RICHTER und ARNOLD (1961) schreiben über Aldosteron, daß seine Ausscheidung während der Schwangerschaft erhöht ist, jedoch nur derjenige Teil der gesamten Aldosteronmenge, der in gebundener Form vorhanden ist, d.h. in Form eines Konjugates mit Glucuronsäure. Es muß angenommen werden, daß der Aldosterongehalt im Blut und auch die Biosynthese zwar erhöht sind, aber Mechanismen bzw. Enzymsysteme in vermehrtem Maße aktiv sind, welche diese Überproduktion abfangen bzw. Aldosteron in vermehrtem Maße in das inaktive Konjugat verwandeln, so daß der minderalocorticoide Effekt des erhöhten Aldosteronspiegels während der normalen Schwangerschaft klinisch nicht manifest wird. Die Natrium-, Kalium- und Chloridwerte im Plasma sind ohne statistisch signifikante Veränderungen. In der Toxikose aber wird Aldosteron nicht in genügender Weise gebunden und hat die bekannten klinischen Erscheinungen zur Folge. RICHTER und ARNOLD wiesen nach, daß bei der Toxikose der Anteil an freiem Aldosteron verglichen mit dem während der normalen Schwangerschaft erhöht, der Anteil an gebundenen aber verringert ist, die Elektrolytausscheidung ist signifikant erniedrigt. Bei der normalen Schwangerschaft fanden sie auch keine Wirkung des Aldactons im

Sinne einer Aldosteronhemmung.

STARK fand 1962 praktisch dieselben Ergebnisse; die Werte der Aldosteronausscheidung sind bei Gestosen vermindert. Er fand außerdem, daß Thiazide eine deutlich bessere Wirkung bei der Natrium- und Wasserretention in der Schwangerschaft speziell bei den Gestosepatienten entfalten als die Spironolactonderivate.

Auch WEIR et al. fanden 1973 Renin, Reninsubstrate, Angiotensin II und Aldosteron in hypertensiv kranken Schwangeren niedriger als in normalen Schwangeren. Deshalb können nach ihrer Interpretation diese Agentien nicht für die Pathogenese der Hypertension in der Schwangerschaft verantwortlich gemacht werden. Diese Supression des RAAS in toxämischer Schwangerschaft könnte eine Anpassung bedeuten an eine Zunahme von zirkulierenden, noch nicht identifizierten Druckagentien oder Mineralocorticoide. Sie stellen einen Zusammenhang her zwischen der Supression des RAAS und der reduzierten Placentaöstrogensekretion unter Gestosebedingungen. Andere Autoren sind nicht ganz dieser Meinung.

FRIEDBERG (1974) faßt zusammen, daß die extragenital gebildeten Steroidhormone während der Gravidität in erhöhtem Maße produziert werden, sich daraus aber für die Mutter keine nachteiligen Folgen ergeben.

Immer wieder wurde versucht, einen direkten Zusammenhang herzustellen zwischen der Aktivitätszunahme des adrenalen Systems in der Schwangerschaft und der Hypertension der EPH-Gestose. Die Arbeit von ANNAT et al. (1977) erlaubte das nicht. Sie beurteilten die Aktivität der plasmatischen Dopaminbeta-Hydroxylase. Sie glaubten allerdings, daß die Überproduktion von Renin sekundär eine Rolle spielen könnte, wie es die gefundene Relation bei den Gestosekranken zwischen der plasmatischen Reninaktivität und dem systolischen arteriellen Druck anzeigt.

Einen Schritt weiter konnte man mit Untersuchungen über Angiotensin machen. 1973 zeigten GANT et al. daß Frauen, die später in derselben Schwangerschaft eine Hypertension entwickelten, eine gesteigerte Angiotensin-Sensitivität hatten, bereits einige Wochen bevor klinische Symptome der Gestose manifest wurden. 90% der Erstgebärenden, deren diastolischer Druck mit weniger als 8,0 /ug Angiotensin pro kg KG pro min. um 20 mm Hg angehoben werden konnte, entwickelten später in der Schwangerschaft hypertensive Störungen.

Dem Angiotensin-Infusions-Test wurde von ÖNEY und KAULHAUSEN (1977) ebenso ein hoher Voraussagewert beigemessen. Sie demonstrierten, daß nach Infusion von Angiotensin II der arterielle Blutdruck von gesunden Schwangeren weniger als der von nichtschwangeren Frauen ansteigt.

KAULHAUSEN et al. (1977) formulierten weiter, daß bei Spätgestosen die Sensitivität für Agentien, die den Blutdruck erhöhen, so wie Katecholamine und Angiotensin, erhöht ist.

GANT et al. (1977) ergänzten, daß Erstgebärende, die später in der Schwangerschaft hypertensive Störungen entwickeln, bereits einen erhöhten Angiotensin-Response in der 28.-32. Woche der Gestation zeigten.

Ein bedeutender Faktor in der Regulation des drucksteigernden Effektes von Angiotensin ist wahrscheinlich die Konzentration von Natriumsalz auf der Receptorenseite, wie SELCHAU und Tierexperimente von BRUNNER et al. (1972) zeigten. Andererseits gibt es keine Korrelation zwischen der Angiotensin-Dosis die den diastolischen Druck um 20 mm Hg anhebt, und der Salzausscheidung oder der aktuellen Konzentration von Plasma-Aldosteron (KAULHAUSEN, unveröffentlichte Ergebnisse, 1977).

Weil angenommen wird, daß die Natriumkonzentration der Gefäßreceptoren die Angiotensin - Sensitivität beeinflußt, prüften KAULHAUSEN, BRESSLER und PFEIFFER (1977) den Effekt von hyper-

tonen Salzlösungen und Sorbit-Infusionen. Die Zunahme des Angiotensin-Response war statistisch signifikant ($p < 0,01$). Es ist in vivo jedoch nicht möglich, die Natrium-Konzentration der Gefäßwände der Arteriolen exogen zu erhöhen, ohne gleichzeitige Änderung der Flüssigkeitsbalance, d.h. des Plasmavolumen und der Serumosmolarität. Deshalb bleibt der exakte Mechanismus der Zunahme des Angiotensin-Response nach diesen Infusionen in der Schwangerschaft noch unklar.

GANT, JIMENEZ u.a. (1977) ergänzten ihre Untersuchungen auf den folgenden Stand: Normotensive Schwangere sind erstaunlich resistent auf pressorische Effekte von Angiotensin II. Frauen mit chronisch-essentieller Hypertonie sind ebenso resistent von der 22.-40. Woche der Gestation, sofern sie keine überlagerte schwangerschaftsinduzierte Hypertension (PIH) entwickeln. Frauen, die eine PIH entwickeln, weisen eine erhöhte Angiotensin-Sensitivität und - Response auf.

EVERETT el al. (1978) fanden Ergebnisse, die Grund zu der Annahme geben, daß das refraktäre Verhalten der Gefäße in der normalen Schwangerschaft auf Angiotensin II durch Prostaglandin (e) oder prostaglandinbezogene Substanzen vermittelt wird, und daß der Verlust dieser Gefäßrefraktorität den Beginn physiologischer Aberrationen ankündigt, die mit darauffolgender Entwicklung schwangerschaftsinduzierter Hypertonie assoziiert sind. Weiterhin zogen sie den Schluß, daß 5-alphadihydroprogesteron (5-α-DHP) an der Gefäßrefraktorität auf Angiotensin II in der normalen Schwangerschaft teilhat. Die Aktion von 5-α- DHP moduliert entweder die prostaglandinvermittelte Gefäßsensitivität auf Angiotensin II, oder es agiert unabhängig davon selbständig.

E. Fragestellung

Von OESTERHELD (1975) liegen Untersuchungen über das kaliumneutrale Venodiuretikum Dehydro Sanol Tri zur Behandlung ve-

nöser Beinleiden vor. FISCHER, RIETSCH und KAISER (1975) untersuchten die Beeinflußbarkeit von Stauungsödemen durch dieses Präparat. Die Behandlung des Ödems bei der chronisch-venösen Insuffizienz wurde von WEIDMANN (1975) mit positivem Ergebnis verbucht. Das Blutdruckverhalten konnte speziell von BÜRGI (1975) mit dem zu erwartenden Ergebnis statistisch gesichert werden.

Die EPH-Gestose ausgenommen, unterscheiden sich die Schwangerschaftsödeme vom pathogenetischen Prinzip her kaum von denen in der phlebologischen Praxis. Doch herrscht insofern eine völlig andere Situation vor, als in die Ätiologie ein wesentlicher zusätzlicher Faktor mit eingeht, nämlich der der Schwangerschaft selbst mit ihren spezifischen Veränderungen und Gesetzmäßigkeiten.

Ziel der Studie ist es, zu überprüfen, ob die Feststellung o.g. Prüfer auch auf Schwangerschaftsödeme anwendbar sind, d.h. die Wirkung des Venodiuretikums Dehydro Sanol Tri und seine Verträglichkeit bei Schwangerschaftsödemen, sowie sein Einfluß auf Schwangerschaftsverlauf, Geburt und kindliche Parameter.

Die Frage der kaliumneutralen Ausschwemmung ist für die Schwangerschaft von eminenter Bedeutung, da im Hinblick auf die fetale Retention die Hypokaliämie einer der Hauptgründe für die Ablehnung von Saluretika während der Gravidität war, und außerdem die Funktion der für die venöse Zirkulation wichtigen Muskelpumpe beeinträchtigt wird, sowie das Allgemeinbefinden und die Zellfunktion (KAPPERT, 1976). Von dem zu erwartenden Ergebnis kann somit auch in der Geburtshilfe von einem Fortschritt gesprochen werden.

KAPITEL II: MATERIAL UND METHODEN

A. Anlage der Studie

Um das Verhalten von Serumelektrolyten und weiteren Parametern unter Langzeitanwendung des Präparates Dehydro Sanol Tri (DST) zu prüfen, wurde eine kontrollierte Studie bei graviden Patienten durchgeführt. Geplant war eine Beobachtungszeit von 6o Tagen mit Kontrolluntersuchungen unmittelbar vor Behandlungsbeginn und am 3o. sowie 6o. Behandlungstag. Durch Zufallsverteilung (Randomisierung) wurde entschieden, welche Patientin Verum und welche Patientin einen in der äußeren Form von dem Verumpräparat nicht unterscheidbaren Placebo erhielt. Von der vorgeschriebenen Dosierung: 1 Dragee DST bzw. Placebo täglich morgens nach dem Frühstück - in wenigen Fällen nach dem Mittagessen - durfte während des gesamten Beobachtungszeitraumes nicht abgewichen werden. Als Behandlungsindikation waren

subjektiv die Symptome "Beinschmerz", "anhaltendes Schweregefühl", "Müdigkeit", "abendliche Schwellung", "Wadenkrämpfe" und "Spannungsgefühl",

objektiv Ödeme (morgens in der Ambulanz nachgewiesen!) und vor allem sich verschlimmernde Varicosis in den Abstufungen "stark", "mittel", "schwach" und "nicht vorhanden" zu beurteilen. Ferner wurde nach Begleitbehandlung gefragt. Ausgeschlossen war in jedem Fall die Begleitmedikation mit diuretisch wirksamen Substanzen, Antihypertonika und Venodynamika. Weitere Diagnosen wurden möglichst ausgeschlossen. In die Protokolle der Nebenwirkungen wurden alle Verum- behandelten Patienten einbezogen. Weiterhin wurde den Patienten zur Auflage gemacht, morgens beim Aufstehen Knöchel- und Wadenumfang an zuvor definierter Zirkumferenz (15 cm unter "Kniescheibenmitte") zu messen.

Kontrolliert wurde das Verhalten folgender Parameter:

Kreatinin
Harnstoff

Harnsäure
Serum-Eisen
Albumine
Kalium
Natrium
Calcium
Chlor
Hämoglobin
Hämatokrit
Leucocyten
Systolischer Blutdruck
Diastolischer Blutdruck
Wade und Knöchel links
Wade und Knöchel rechts

Zusatzuntersuchungen post partum:

Schwangerschaftsalter
Entbindungsart
Arterieller Nabelschnur-pH
Apgar-Score / 3min und / 5 min
Kindsgewicht

Für die gesamte Durchführung der Studie war es wichtig, daß diese unter vergleichbaren Bedingungen stattfand. So wurde darauf geachtet, daß die Blutentnahme zum Zwecke der laboratoriumsdiagnostischen Untersuchungen innerhalb der angegebenen Kontrollzeiten erfolgte. Die Untersuchungen selbst wurden vom Zentrallabor der Medizinischen Klinik Tübingen (SMA 12, Elektrolyte) und dem Labor der Frauenklinik Tübingen (Hb, Hk, Leuco) durchgeführt. Den Untersuchungen wurden die von FRIEDBERG (1974) und HYTTEN und LIND (1973) angegebenen Normwerte zugrunde gelegt (s. Tabelle 1).

Schwierigkeiten, die sich im praktischen Teil ergaben, waren sehr vielfältiger Art, doch mit viel Mühe und noch mehr Zeit zu bewältigen. Sie bestanden vor allem darin, die Indikationsstellung unter Berücksichtigung der Randomisierungsliste den Schwangeren plausibel zu machen, falls die subjektiven Be-

schwerden mehr im Hintergrund standen. In diesem Falle bedurfte es intensiver Führung, um die Medikation über den geplanten Zeitraum hinweg aufrecht zu erhalten. Weil das Medikament oft eigenmächtig von der Patientin abgesetzt wurde, mußten einige Studien bereits nach wenigen Tagen abgebrochen werden.

An dieser Stelle möchte ich auf eine Abhandlung von HAASE aufmerksam machen, die eine Kontrolle der Einnahme vorsah. Die Frage hierbei war die, inwieweit gesichert ist, daß die Patienten die Therapie auch 60 Tage lang durchführten, wie es nach Anlage der Studie gefordert wurde. Es zeigte sich, daß diese Frage in nur wenigen Fällen befriedigend beantwortet wurde.

Dennoch bin ich der Meinung, daß die Patienten, die in meine Statistik eingingen, kooperativ und zuverlässig waren.

Andere Schwierigkeiten entsprachen den allgemeinen Erfahrungen im Umgang mit der Vielschichtigkeit der Patienten und ihrer jeweiligen Information aus der illustrierten Fachliteratur.

B. Patientengut

In die Studie einbezogen wurden 52 Schwangere im Alter von 16 bis 41 Jahren (Durchschnitt 27,4 Jahre) mit Schwangerschaftsödemen, darunter 2 mit schwerer Präklampsie und klassischer Symptomentrias. Die Zahl schwankte von der 1. bis 8. Gravidität (Durchschnitt 2,1 ± 1,4), die Streuung der Schwangerschaftsmonate bei Behandlungsbeginn betrug mens 4 bis 9 (Durchschnitt 6,9). Die Schwangeren wurden zufällig der Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe zugeteilt. Eine Gegenüberstellung für die wichtigsten Patientenmerkmale in Tabelle 2 zeigt keine größeren Unterschiede zwischen den Gruppen.

Der Anteil adipöser Patienten ist in der Verumgruppe höher als in der Placebogruppe, was sich auch in einem höheren

Durchschnittsgewicht niederschlägt. Deutlichere Unterschiede zeigen sich auch bei der Anzahl der Patientinnen mit Varicosis in den beiden Gruppen. Der Anteil liegt in der Placebogruppe höher als in der Verumgruppe. Die genannten Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant (Mittelwertdifferenzentest, X^2 - Homogenitätstest, Signifikanzniveau 5%).

C. Statistische Methodik

Für den Vergleich der Meßwerte zwischen Placebo- und Verumgruppe und zwischen den Werten vor und nach Behandlung wurden arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Sie sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Zu beachten ist, daß die Zahl der fehlenden Werte für den 60. Tag sehr groß und damit die Verläßlichkeit dieser Ergebnisse wesentlich geringer ist. Die statistische Überprüfung wurde aus diesem Grunde auf die Werte vor Behandlungsbeginn und am 30. Tag nach Behandlung beschränkt!

Zur statistischen Beurteilung der Ergebnisse wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben auf Verum- und Placebogruppe separat angewendet und für den Vergleich der Gruppen weiterhin der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test sowie der Kolmogoroff-Smirnoff-Zwei-Stichprobentest für unabhängige Stichproben eingesetzt. Da die Alternativhypothesen nicht eindeutig zu formulieren sind, wurde bei den Laborparametern zweiseitig geprüft. Das verwendete Signifikanzniveau beträgt 5%.

Das Kindsgewicht und der arterielle pH-Wert wurde mit dem Mittelwertdifferenzentest überprüft. Für die Apgar-Scores, das Schwangerschaftsalter und die Entbindungsart wurde der X^2 - Homogenitätstest zur Überprüfung verwendet. Bei diesen Zusatzuntersuchungen post partum hatten insgesamt 8 der behandelten Frauen nicht in der Universitäts-Frauenklinik entbunden, so daß sich die Zahl der Patienten in beiden Untersuchungsgruppen auf je 22 reduzierte.

KAPITEL III: ERGEBNISSE

Nach Abschluß der Studie wurde ausgezählt, daß 27 Patientinnen mit Dehydro Sanol Tri und 25 Schwangere mit dem Leerpräparat behandelt worden waren. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, veränderten sich unter Dehydro Sanol Tri die Wadenumfänge rechts und links um etwa 1 cm. Eine Verringerung des Wadenumfangs ergab sich allerdings auch unter Placebo, deren Ausmaß im Durchschnitt für die rechte Wade ähnlich groß ist wie unter Verum. Bei den Laborwerten sind unter Dehydro Sanol Tri die Albumin- und Natriumwerte signifikant vermindert, während sich unter Placebo Verringerungen bei den Albumin- und Hämoglobinwerten und eine signifikante Steigerung des Harnsäurewertes zeigt. Die klinische Relevanz dieser Veränderungen ist anhand der Mittelwerte zu beurteilen. Ein Vergleich der Gruppen zeigt signifikant höhere Natriumwerte in der Verumgruppe sowohl vor wie 30 Tage nach Behandlungsbeginn und signifikant höhere Leucocyten-Werte in der Verumgruppe 30 Tage nach Behandlungsbeginn.

Für das Kindsgewicht und den arteriellen pH-Wert konnte kein überzufälliger Unterschied zwischen Verum und Placebo gefunden werden. Für die Apgar-Scores, das Schwangerschaftsalter und die Entbindungsart konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) festgestellt werden. Die Durchschnittswerte und Häufigkeiten machen deutlich, daß wir es offensichtlich nur mit geringen, auf Zufallseffekte zurückzuführenden Gruppenunterschieden zu tun haben. Lediglich beim Apgar-Score/ 3 min. zeigen sich unter Verum der Tendenz nach etwas höhere Werte.

Im Einzelnen:

Kreatinin: In ihrer absoluten Höhe sind die Kreatininwerte kaum verschieden. Vor, während und am Ende des Behandlungszeitraumes sind die Gruppenunterschiede zufälliger Natur. In der Placebogruppe ist gegen Ende der Behandlung ein geringfügiger Abfall von 0.58 ± 13 auf 0,55 ± 11 mg% zu ver-

zeichnen, in dem mit Verum behandelten Kollektiv kommt es dagegen nach vorübergehendem Abfall zu einem Ansteigen des Durchschnittswertes.

(Abbildung 1)

Harnstoff: Die Harnstoffwerte bleiben in der Placebogruppe annähernd konstant, im Verumkollektiv ist gegen Behandlungsende ein nicht signifikanter Anstieg zu beobachten.

(Abbildung 2)

Harnsäure: In der Placebogruppe zeigt sich am 30. Behandlungstag eine signifikante Steigerung des Harnsäurewertes, die gegen Behandlungsende wieder leicht absinkt. In der Verumgruppe kommt es zwar zu einem mäßigen Ansteigen der Werte, der Anstieg ist jedoch nicht überzufällig.

(Abbildung 3)

Serum-Eisen: Es werden keine auffälligen Werte und Schwankungen beobachtet.
Bei gegebener Indikation vonseiten des Hämoglobingehaltes, falls dieser unter 11 g% gesunken, wurde mit Ferro-Sanol-Duodenal eine Eisensubstitutionstherapie durchgeführt. Dies war in 35 Fällen von Behandlungsbeginn an gegeben.

(Abbildung 4)

Albumine: Sowohl unter Dehydro Sanol Tri als auch unter Placebo sind jeweils am 30. Behandlungstag die Werte für Albumin signifikant verringert. Während es aber in der Placebogruppe gegen den 60. Tag hin wieder zu einem Anstieg fast bis zum Ausgangswert kommt, bleibt die geringe fallende Tendenz in der Verumgruppe noch erhalten.

(Abbildung 5)

Kalium: Besonderes Augenmerk gilt dem Verhalten des Serum-Kalium. Es zeichnen sich in der Placebo- und Verumgruppe keine nennenswerten, überzufällige Unterschiede ab. In der mit Dehydro Sanol Tri behandelten Gruppe fällt das Kalium innerhalb des gesamten Behandlungszeitraumes von durch-

schnittlich 4,13 ± 0,35 mval/l auf 3,94 ± 0,38 mval/l. Bei den Patienten der Kontrollgruppe steigen die Kaliumwerte von 4,06 ± 0,35 mval/l auf 4,24 ± 0,37 mval/l. Vor Behandlungsbeginn schwankten die Werte in der Verumgruppe zwischen 3,5 und 4,8 mval/l, bei der Placebogruppe zwischen 3,4 und 5,0 mval/l. Nach 30 Behandlungstagen werden in der Verumgruppe Werte zwischen 3,5 und 4,7 mval/l, in der Kontrollgruppe Werte zwischen 3,3 und 4,7 mval/l gemessen. Der größte Abfall des Serum-Kaliums in der Verumgruppe liegt bei 1 mval/l, in der Placebogruppe bei 0,8 mval/l. Der kritische Wert von 3,5 mval/l wurde jedoch nie unterschritten. Als höchster Anstieg werden in beiden Gruppen 0,7 mval/l gemessen.

(Abbildung 6)

Natrium: In der mit Placebo behandelten Gruppe sind die Meßwertdifferenzen nur geringfügig. Das Serum-Natrium in der mit Verum behandelten Gruppe sinkt bis zum 30. Behandlungstag von durchschnittlich 140,58 ± 2,19 auf 139,26 ± 3,83. Der Abfall ist statistisch signifikant, therapeutisch jedoch irrelevant. Der Gruppenvergleich zeigt signifikant höhere Werte in der Verumgruppe sowohl vor wie 30 Tage nach Behandlungsbeginn.

(Abbildung 7)

Calcium: Die Änderungen des Serum-Calcium während des Beobachtungszeitraumes sind unwesentlich und statistisch nicht signifikant.

(Abbildung 8)

Chlor: Das Chlorid bleibt, von zufälligen Änderungen abgesehen, unverändert.

(Abbildung 9)

Hämoglobin: In der Placebogruppe fallen die Werte während der ersten 30 Tage überzufällig, während der leicht ansteigende Trend in der Verumgruppe ohne Signifikanz erfolgt.

(Abbildung 10)

Hämatokrit: Die Hämatokritwerte sind in beiden Kollektiven kaum verschieden in ihrer absoluten Höhe. Die Gruppenunterschiede sind zufällig.

(Abbildung 11)

Leucocyten: Die Leucocytenzahlen befinden sich im Normbereich. Nicht überzufällige Unterschiede sind vorhanden, jedoch irrelevant. Die Werte in der Verumgruppe sind im Vergleich zur Placebogruppe 30 Tage nach Behandlungsbeginn signifikant höher.

(Abbildung 12)

Wade rechts: Wie eingangs bereits erwähnt, veränderten sich die Wadenumfänge um etwa 1 cm. Die Verringerung rechts ergab sich sowohl unter Dehydro Sanol Tri als auch unter Placebo mit statistischer Signifikanz bis zum 30. Behandlungstag. Vom 30. bis 60. Behandlungstag ist in beiden Gruppen ein weiterer, jedoch durchschnittlich wesentlich geringerer und nicht signifikanter Rückgang der Umfänge zu beobachten.

(Abbildung 13)

Wade links: In beiden Patientenkollektiven nehmen die durchschnittlichen Wadenumfänge ab. Überzufällig ist die Abnahme aber nur in der Verumgruppe von vor Behandlungsbeginn bis zum 30. Tag.

(Abbildung 14)

Systolischer und diastolischer Blutdruck: Ungünstige Entwicklungen im Blutdruckverhalten werden nicht festgestellt. Der erhöhte Blutdruck bei 2 EPH-Gestosen ließ sich günstig beeinflussen. Ebenso die essentielle (?) Hypertonie in 5 Fällen.

(Abbildung 15)

Knöchel rechts und links: Die Meßwerte in beiden Untersuchungsgruppen ergaben im Hinblick auf Veränderungen keine Signifikanz.

(Abbildung 16)

Eine gute Wirkung auf die Ödeme der unteren Extremität konnte durchweg beobachtet werden. Mit Rückgang des Ödems, in der Regel schon nach 3 bis 4 Tagen, ließen sich die subjektiven Beschwerden (s.Tab.2) im Gefolge des Ödems beseitigen. In 1 Fall konnten die subjektiven Beschwerden gebessert werden, obwohl sich das Ödem als relativ therapieresistent erwies. Eine verstärkte Venenzeichnung konnte 3 mal nach einem Beobachtungsintervall von 1 Monat nicht mehr nachgewiesen werden. 2 Patientinnen berichteten spontanes Abblassen und Verschwinden von frisch aufgetretenen Besenreiservaricen unter der angewandten Wirkstoffkombination.

Gesamtverlaufskurven der Wadenumfänge unter Verum und Placebo bis zum 3o. Tag finden sich in den Abbildungen 17 und 18. Die zugehörigen Meßwerte sind in Tabelle 4 verzeichnet.

Einzelverlaufskurven geben Tabelle 5 und die Abbildungen 19 und 2o wider.

Verträglichkeiten und Nebenwirkungen

Die Verträglichkeit der Medikation wurde überwiegend als sehr gut und gut beurteilt, obschon es in rund ein Drittel (32,7%) der Fälle zu Nebenerscheinungen kam, aufgrund derer das Urteil für das Verumpräparat in 14 Fällen (26,9%) mäßig lautet, und in 3 Fällen (5,77%) für die Placebomedikation ebenfalls ein nur mäßiges Urteil abgegeben wurde. Als häufigste Nebenwirkungen wurden gastrointestinale Beschwerden (2x Übelkeit, 1x Brechreiz, 3x Sodbrennen), Kreislaufstörungen (4x vorübergehender Schwindel), und Allergie (2x) genannt. Ferner kam es 1x zu Kopfschmerzen, 1x zu starken Wadenkrämpfen, 1x zu Pollakisurie und 1x zu Müdigkeit. Bei einer Patientin trat das Gefühl eines "Kloßes im Hals" auf.

Kindsgewicht: Sowohl in der Placebo- als auch in der Verumgruppe liegt es in den in der Literatur angegebenen Streubereichen. Ein überzufälliger Unterschied der beiden Gruppen liegt nicht vor.

Arterieller Nabelschnur - pH - Wert: Die gemessenen pH-Werte sind in den beiden Gruppen zufallsmäßig verteilt.

Apgar-Scores, Schwangerschaftsalter, Entbindungsart: In den vorgegebenen Klassen (s. Tab. 6) ist kein therapiespezifischer Einfluss erkennbar. Zwischen den beiden Untersuchungsgruppen waren die Unterschiede nicht signifikant. Lediglich beim Apgar-Score / 3 min zeigen sich unter Verum der Tendenz nach etwas höhere Werte.

Tabelle 1 : Normwerte (HYTTEN, LIND, 1973)

Kreatinin (HYTTEN,LIND)	nichtschwanger	0,83	mg %
	1. Trimester	0,73	mg %
	2. Trimester	0,58	mg %
	3. Trimester	0,53	mg %
Harnstoff (ROBERTSON and CHEYNE)	12 Wochen	21,0 ± 4,48	mg %
	16 Wochen	20,2 ± 4,43	mg %
	20 Wochen	19,5 ± 4,38	mg %
	26 Wochen	19,7 ± 4,48	mg %
	30 Wochen	19,3 ± 4,03	mg %
	34 Wochen	18,9 ± 4,44	mg %
	38 Wochen	18,7 ± 4,62	mg %
	6 Wochen p.p.	25,9 ± 5,56	mg %
Harnsäure (BOYLE et al.)	nichtschwanger	3,86 ± 0,72	mg %
	bis 13. Woche	2,72 ± 0,62	mg %
	14.-26. Woche	2,60 ± 0,54	mg %
	27.-39. Woche	3,61 ± 0,75	mg %
Serum - Eisen (FRIEDBERG, 1967)	nichtschwanger	76,0	µg %
	Schwangere	64,0	µg %
	Spätschwangere	48,0	µg %
Albumin (je nach Methode, z.B. VON STUDNITZ)	nichtschwanger	4,53	g %
	21.-24. Woche	3,79	g %
	25.-28. Woche	3,74	g %
	29.-32. Woche	3,69	g %
	33.-36. Woche	3,52	g %
	37.-40. Woche	3,69	g %
Kalium (HERBINGER and MICHMAN)	nichtschwanger	4,26 ± 0,13	mval/l
	20. Woche	3,99 ± 0,12	mval/l
	24. Woche	3,92 ± 0,12	mval/l
	28. Woche	3,87 ± 0,12	mval/l
	32. Woche	4,10 ± 0,15	mval/l
	36. Woche	4,26 ± 0,13	mval/l
	40. Woche	4,21 ± 0,17	mval/l

Fortsetzung Tabelle 1

Natrium (HERBINGER and WICHMAN)	nichtschwanger	137,7	±	0,8	mval/l
	20. Woche	136,4	±	0,36	mval/l
	24. Woche	136,3	±	1,34	mval/l
	28. Woche	138,6	±	1,05	mval/l
	32. Woche	137,3	±	0,88	mval/l
	36. Woche	136,7	±	0,98	mval/l
	40. Woche	136,7	±	1,30	mval/l
Calcium (MICHEL)	nichtschwanger	5,03			mval/l
	20. Woche	4,92	±	0,29	mval/l
	24. Woche	4,73	±	0,31	mval/l
	28. Woche	4,69	±	0,27	mval/l
	32. Woche	4,55	±	0,22	mval/l
	36. Woche	4,54	±	0,29	mval/l
	40. Woche	4,61	±	0,27	mval/l
Chlor		105,4			mval/l
Hämoglobin	nichtschwanger fällt in grav.	13,7	-	14,0	g %
	ab bis	11,0	-	12,0	g %
Hämatokrit	nichtschwanger	40			%
	ab 30. Wo.min.	33	-	34	%
Leucocyten (MITCHELL et al.)	nichtschwanger	4750	-	9600	/mm^3
	1. Trimester	3150	-	15300	/mm^3
	2. Trimester	6300	-	16100	/mm^3
	3. Trimester	5000	-	16600	/mm^3
Systol. Blutdruck Diastol. Blutdruck	Beide fallen in der ersten Hälfte der Schwangerschaft um 5 - 10 mm Hg ab, danach steigen sie wieder kontinuierlich zum Nichtschwangerenniveau an.				

Tabelle 2a : Vergleich der wichtigsten Patientenmerkmale von Verum- und Placebogruppe

	insgesamt
Alter	27,4 ± 5,6
Körpergröße	164,0 ± 5,5
Körpergewicht (b. Ther.-beginn)	72,8 ± 12,2
Schwangersch.-woche (Ther.-beg.)	27,6 ± 5,6
Zahl der Schwangerschaft	2,1 ± 1,4
Anzahl Patienten mit:	
- Hypotonie (früher, noch aktuell)	24
- Adipositas (b. Ther.-beginn)	18
- statischer Fehlf. (früher)	16
- Urikämie (früher)	6
- Hypertonie (früher, noch aktuell)	6
- starken Ödemen li	6
- mittleren Ödemen li	18
- schwächeren Ödemen li	28
- starken Ödemen re	7
- mittleren Ödemen re	18
- schwächeren Ödemen re	27
- Varicosis	22
- Besenreiser	6
- Stauungsschmerz	10
- schweren Beinen	6
- EPH-Gestose	2

Tabelle 2b : Vergleich der wichtigsten Patientenmerkmale von Verum- und Placebogruppe

	Verumgruppe	Plac.-gruppe
Alter	27,5 ± 5,9	27,2 ± 5,4
Körpergröße	163,9 ± 5,3	164,0 ± 5,9
Körpergewicht (b. Ther.-beginn)	74,6 ± 11,8	70,7 ± 12,4
Schwangersch.-woche (Ther.-beg.)	28,8 ± 5,6	26,0 ± 5,2
Zahl der Schwangerschaft	2,4 ± 1,6	1,9 ± 1,2
Anzahl Patienten mit:		
- Hypotonie (früher,noch aktuell)	11	13
- Adipositas (b. Ther.-beginn)	12	6
- statischer Fehlf. (früher)	7	9
- Urikämie (früher)	3	3
- Hypertonie(früher, noch aktuell)	5	1
- starken Ödemen li	3	3
- mittleren Ödemen li	10	8
- schwächeren Ödemen li	14	14
- starken Ödemen re	4	3
- mittleren Ödemen re	11	7
- schwächeren Ödemen re	12	15
- Varicosis	8	14
- Besenreiser	2	4
- Stauungsschmerz	6	4
- schweren Beinen	3	3
- EPH-Gestose	2	0

Tabelle 3: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichung der Meßwerte

a) P l a c e b o g r u p p e

	Vor Behandlung		am 30. Tag		am 60. Tag	
	$\bar{X}$	S	$\bar{X}$	S	$\bar{X}$	S
Kreatinin	0,58	0,13	0,58	0,13	0,55	0,11
Harnstoff	16,72	5,27	16,92	3,89	16,28	3,95
Harnsäure	3,91	0,61	4,16*	0,69	4,04	1,05
Serum-Eisen	6,72	0,36	6,67	0,27	6,81	0,86
Albumine	4,12	0,36	4,02*	0,25	4,11	0,52
Kalium	4,06	0,35	4,18	0,28	4,24	0,37
Natrium	138,41	1,84	137,88	1,51	138,14	2,27
Calcium	4,62	0,17	4,60	0,23	4,73	0,30
Chlor	104,56	3,16	105,28	3,58	103,14	2,67
Hämoglobin	12,28	0,98	11,95*	0,76	12,10	0,75
Hämatokrit	36,91	2,29	36,60	2,27	36,16	2,32
Leucocyten	7960	1860	7670	1560	8069	1432
Wade rechts	36,16	3,50	35,03*	2,80	34,58	2,41
Wade links	35,87	2,79	35,16	3,01	34,77	2,70
Syst.Druck	117,31	9,04	113,85	9,61	105,00	19,58
Diast.Druck	69,62	7,21	67,69	6,65	70,00	11,55
Knöchel re	23,47	2,38	23,02	1,79	22,97	1,16
Knöchel li	23,51	2,53	22,96	1,68	23,39	1,51

* signifikanter Unterschied zu den Werten vor Beginn der Behandlung

Tabelle 3: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichung der Meßwerte

b) V e r u m g r u p p e

	Vor Behandlung		am 30. Tag		am 60. Tag	
	$\bar{X}$	S	$\bar{X}$	S	$\bar{X}$	S
Kreatinin	0,55	0,09	0,54	0,10	0,63	0,13
Harnstoff	16,52	3,58	16,81	3,72	17,80	4,21
Harnsäure	4,22	0,71	4,48	1,12	5,36	1,18
Serum-Eisen	6,62	0,34	6,61	0,35	6,92	0,30
Albumine	4,01	0,27	3,88*	0,26	3,86	0,46
Kalium	4,13	0,35	4,07	0,37	3,94	0,38
Natrium	140,58	2,19	139,26*	3,83	137,00	2,55
Calcium	4,62	0,14	4,65	0,16	4,78	0,28
Chlor	105,37	3,63	105,48	4,05	101,80	3,63
Hämoglobin	11,96	0,92	12,11	0,89	12,68	0,88
Hämatokrit	37,06	3,66	37,54	3,55	37,33	2,50
Leucocyten	8760	2040	8870	1650	10325	3327
Wade rechts	36,64	3,77	35,78*	3,70	35,73	5,02
Wade links	36,51	3,63	35,63*	3,29	35,43	4,19
Syst.Druck	115,25	14,91	114,29	15,02	112,50	9,57
Diast.Druck	70,00	14,33	69,05	12,21	71,67	16,07
Knöchel re	23,36	2,16	23,08	2,47	23,30	3,53
Knöchel li	23,52	2,36	23,18	2,37	23,33	3,71

* signifikanter Unterschied zu den Werten vor Beginn der Behandlung

Tabelle 4: Durchschnittliche Meßwerte ($\bar{X}$) der Wadenumfänge im Verlauf der Medikation

für Placebo

Tag	1.	2.	3.	4.	5.	8.	10.	15.	20.	30.
$\bar{X}$/re	35,8	35,2	35,0	34,9	35,2	35,4	35,1	35,0	34,7	35,0
$\bar{X}$/li	35,8	35,0	35,3	35,0	35,3	35,4	35,2	35,2	35,1	35,2

für Verum

Tag	1.	2.	3.	4.	5.	8.	10.	15.	20.	30.
$\bar{X}$/re	36,7	35,5	35,3	35,0	35,5	35,3	35,3	35,5	35,5	35,3
$\bar{X}$/li	36,5	35,8	35,2	35,0	35,0	35,3	35,1	35,5	35,3	35,2

Zum Vergleich werden noch 2 Einzelverlaufskurven von den Patientinnen mit den Nummern 37 (Placebo) und 42 (Verum) wegen ihrer guten Anschaulichkeit und als Repräsentant von jeweils starker Veränderung während der Medikation dargestellt:

Tabelle 5a : Wade rechts (s. Abbildung 19)

Tag	1.	2.	3.	4.	5.	8.	10.	15.	20.	30.
Placebo	35,6	35,0	34,8	34,1	35,1	35,5	34,8	34,0	34,2	33,8
Verum	40,0	38,0	38,2	37,2	37,3	38,2	36,7	36,7	36,7	36,7

Tabelle 5b : Wade links (s. Abbildung 20)

Tag	1.	2.	3.	4.	5.	8.	10.	15.	20.	30.
Placebo	35,6	35,5	35,0	34,5	35,5	35,3	35,0	34,0	34,8	34,0
Verum	40,0	38,0	37,5	37,5	37,6	38,3	36,5	36,5	36,5	36,5

Tabelle 6

	Placebo	Verum
Venöse Ödeme	22	22
EPH-Gestose bei Behandlungsbeginn	0	2
EPH-Gestose n. Behandlung neu aufgetr.	2	2
Schwangerschaftsalter a) 38.-41. Woche	17	19
b) 41. Woche	4	2
c) 38. Woche	1	1
Entbindungsart a) spontan	17	18
b) BA-Forceps	3	3
c) Vakuumextraktion	1	1
d) Sectio caesarea	1	0
Retardiertes Kind	1	0
Art. Nabelschnur-pH: pH > 7,25	42,9 %	38,1 %
Leichte Acidose : 7,1 < pH < 7,25	52,4 %	61,9 %
schwere Acidose : pH < 7,1	4,7 %	0 %

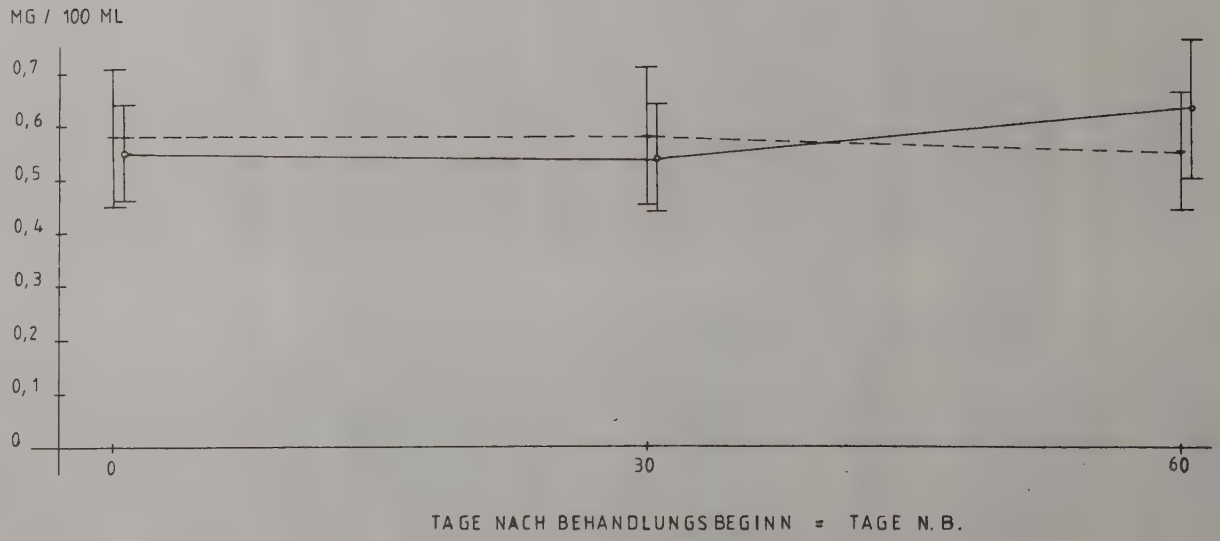
Apgar 3 min			
Placebo:	1 - 3 : 0 %	4 - 7 : 4,6 %	8 - 10: 95,4%
Verum :	1 - 3 : 0 %	4 - 7 : 4,6 %	8 - 10: 95,4%
Apgar 5 min			
Placebo:	1 - 3 : 0 %	4 - 7 : 0 %	8 - 10: 100 %
Verum :	1 - 3 : 0 %	4 - 7 : 0 %	8 - 10: 100 %
Kindsgewicht: Placebo :	min.= 2240 g	max.= 4170 g	= 3352 g
Verum :	min.= 1840 g	max.= 4320 g	= 3382 g

ABBILDUNG 1

(KREATININ)

——— = VERUM

- - - - - - - = PLACEBO



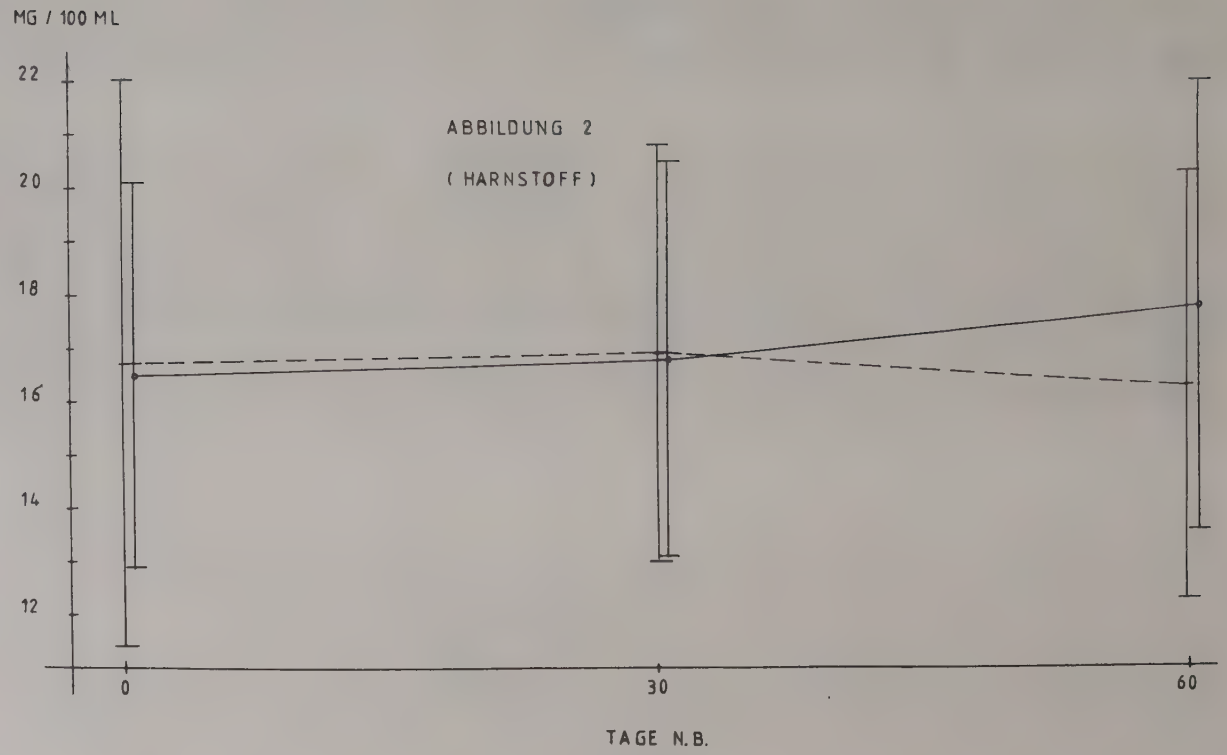

MG / 100 ML
22
20
18
16
14
12
ABBILDUNG 2
(HARNSTOFF)
0
30
60
TAGE N.B.

ABBILDUNG 3

(HARNSÄURE)

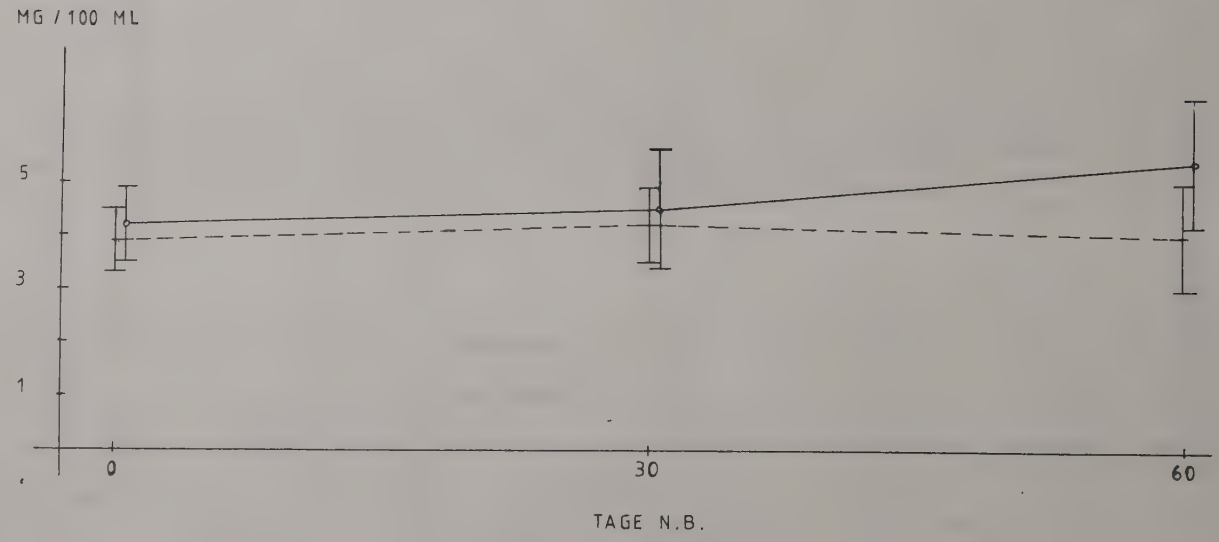


ABBILDUNG 4

(SERUM - EISEN)

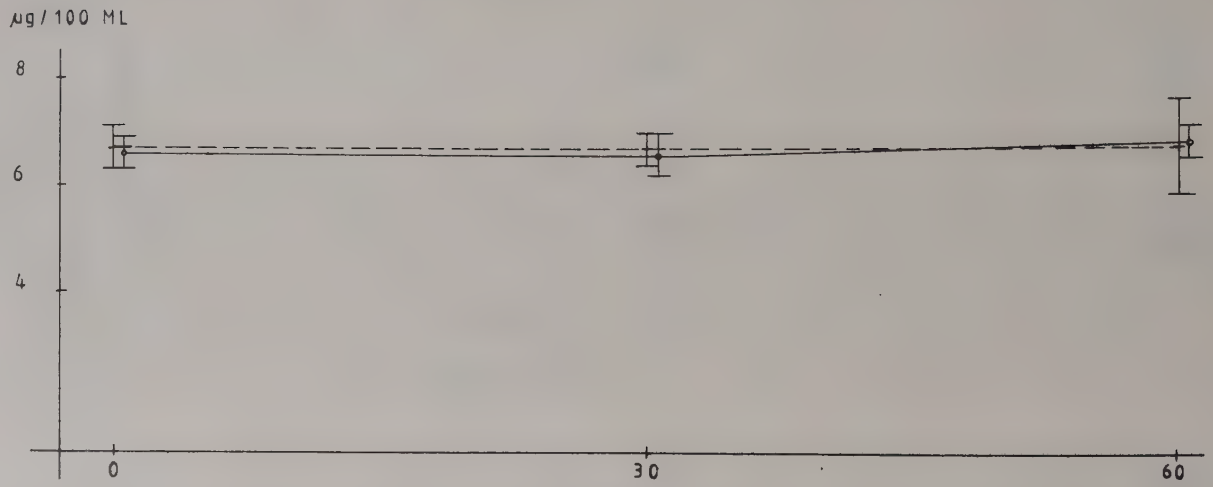


ABBILDUNG 5

(ALBUMIN)

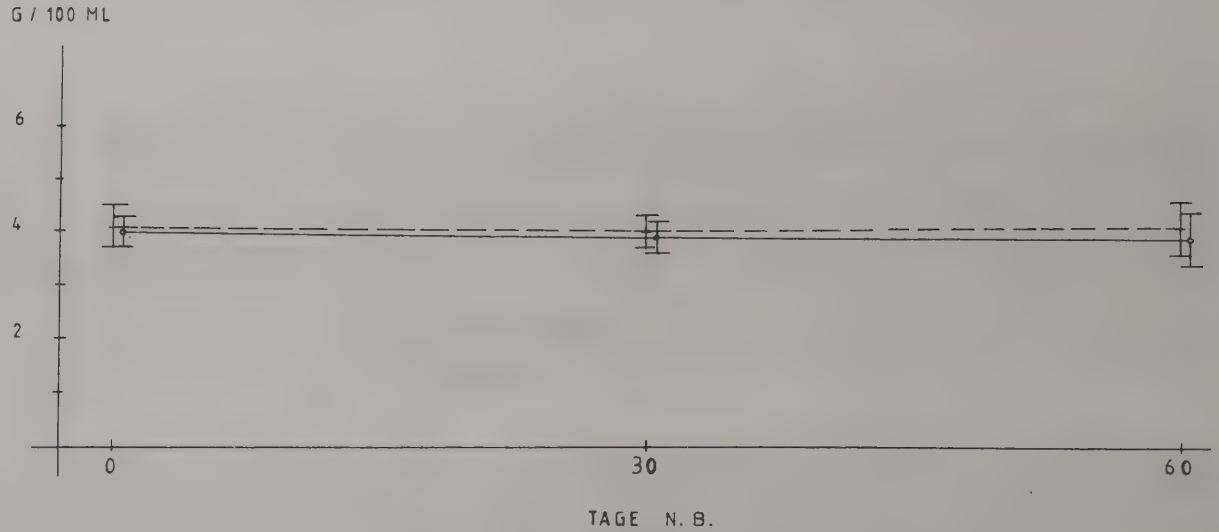
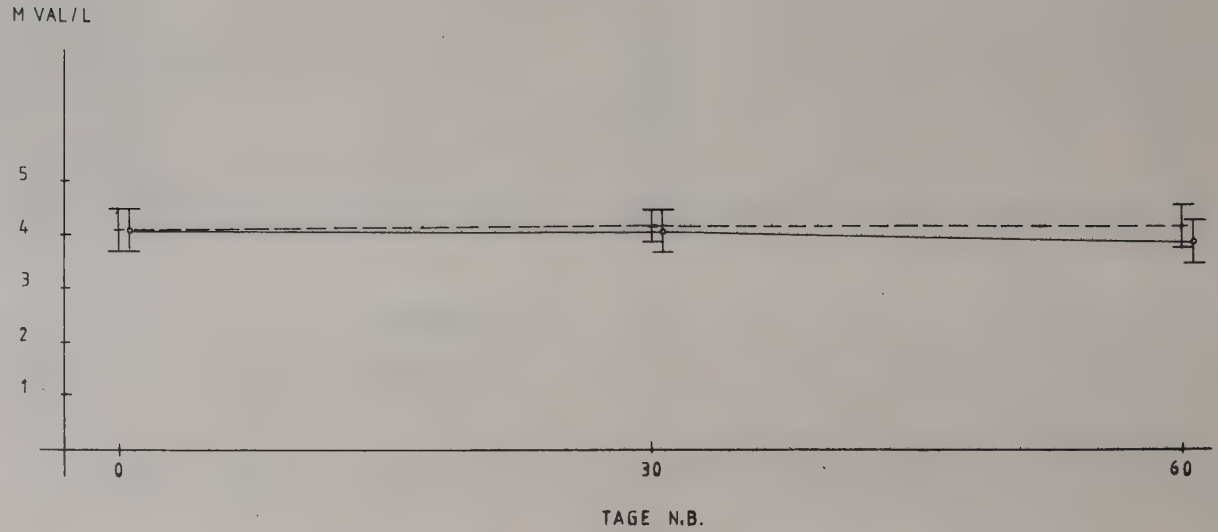


ABBILDUNG 6

(KALIUM)



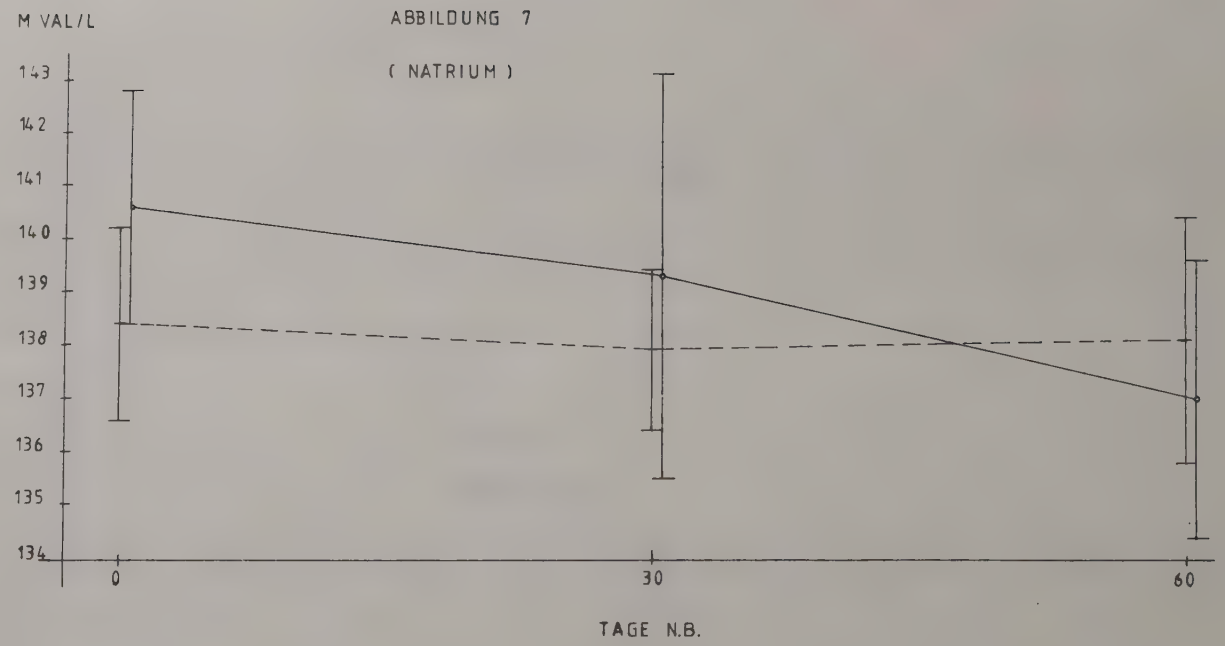
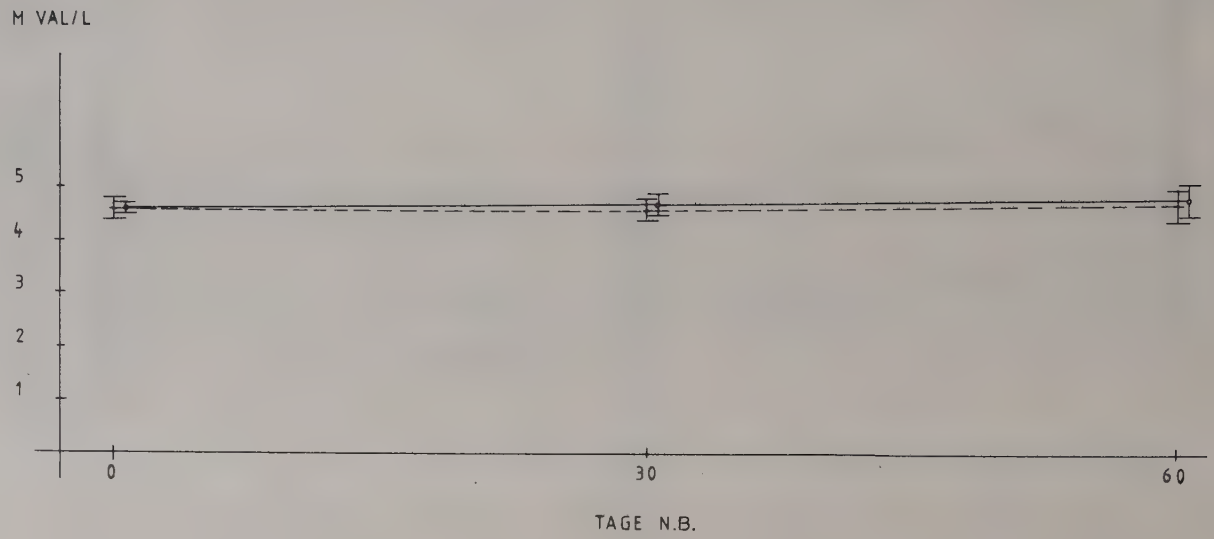

M VAL/L
ABBILDUNG 7
(NATRIUM)
143
142
141
140
139
138
137
136
135
134
0
30
60
TAGE N.B.

ABBILDUNG 8

(CALCIUM)



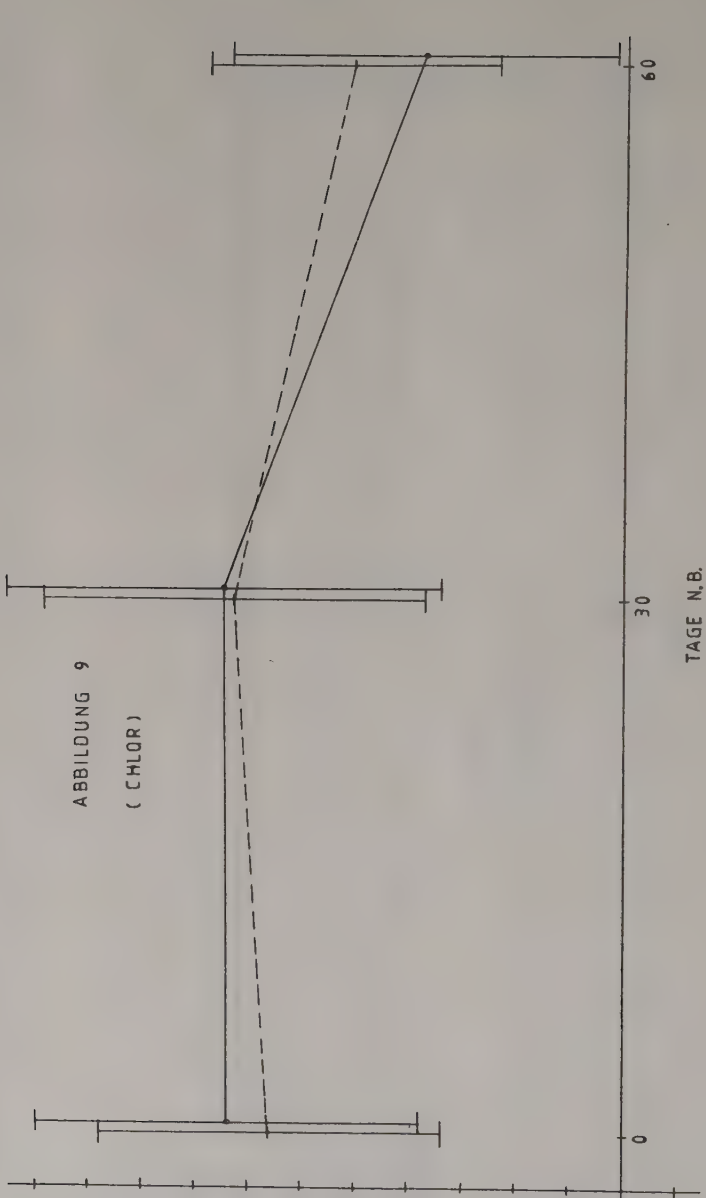


ABBILDUNG 9

(CHLOR)

ABBILDUNG 10

(HÄMOGLOBIN)

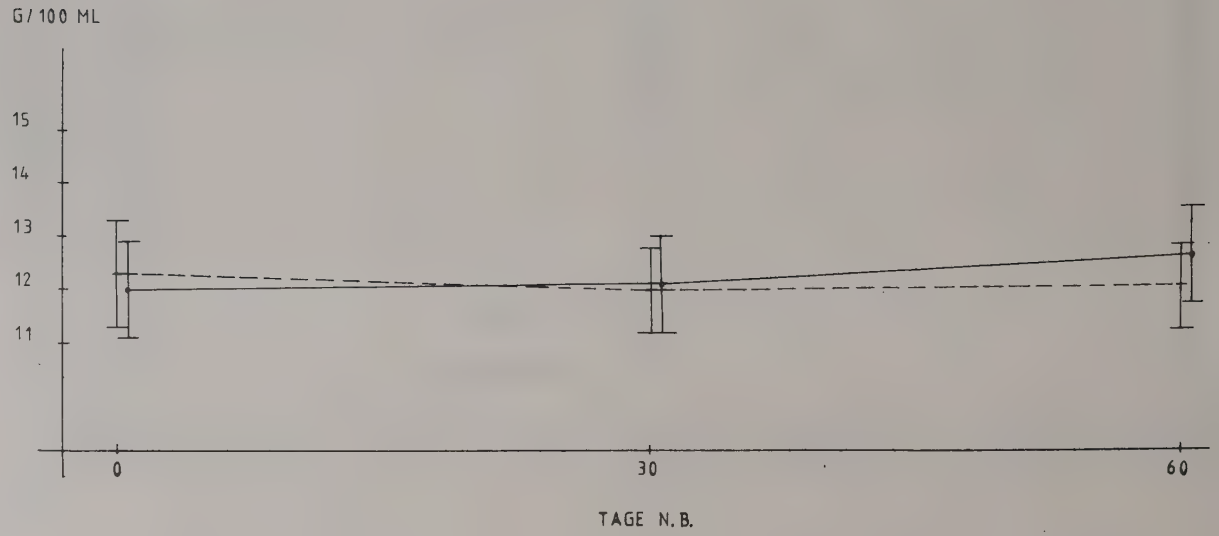


ABBILDUNG 11

(HÄMATOKRIT)

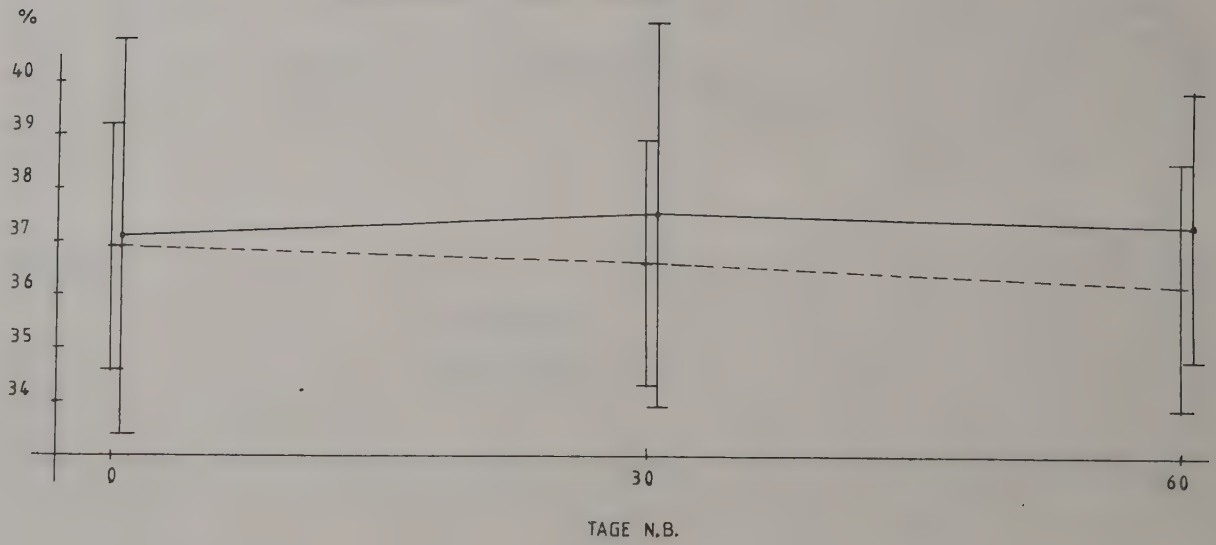


ABBILDUNG 12

(LEUCOCYTEN)

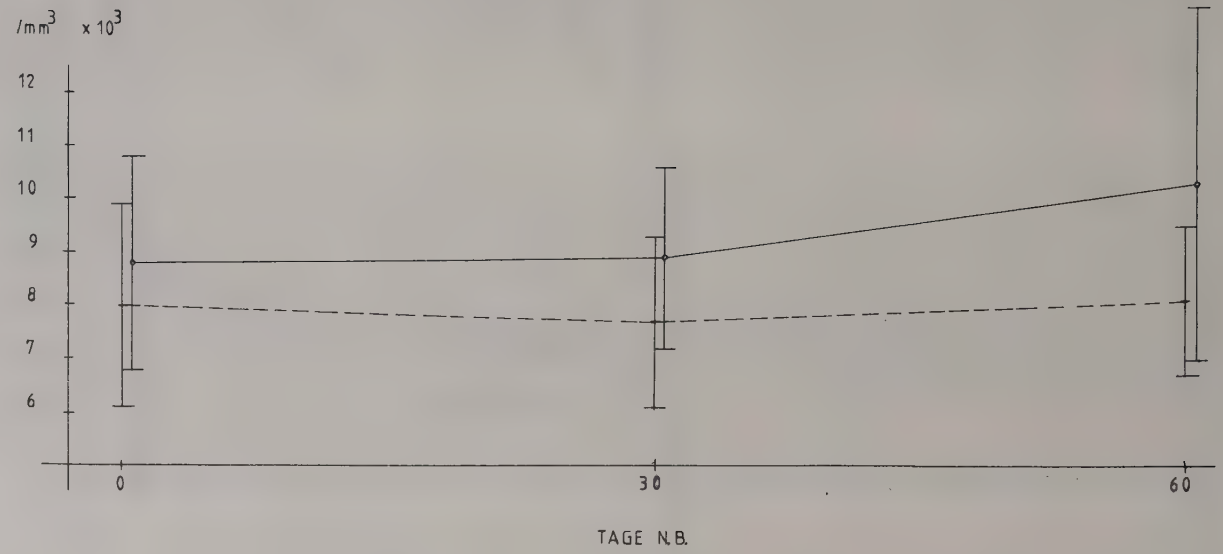


ABBILDUNG 13

(WADE, RECHTS)

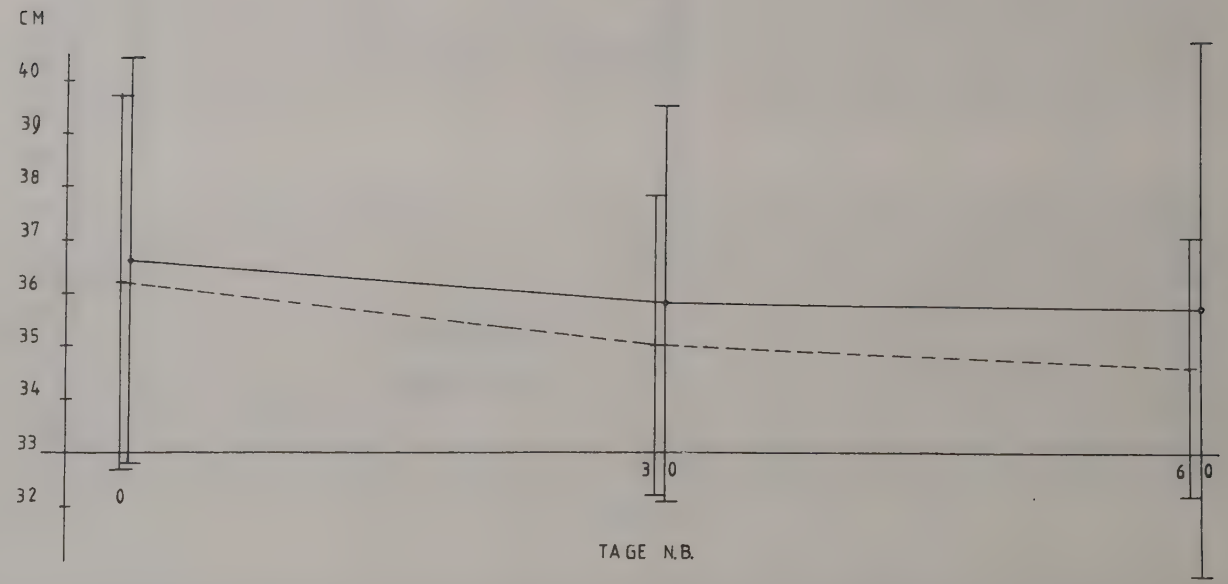
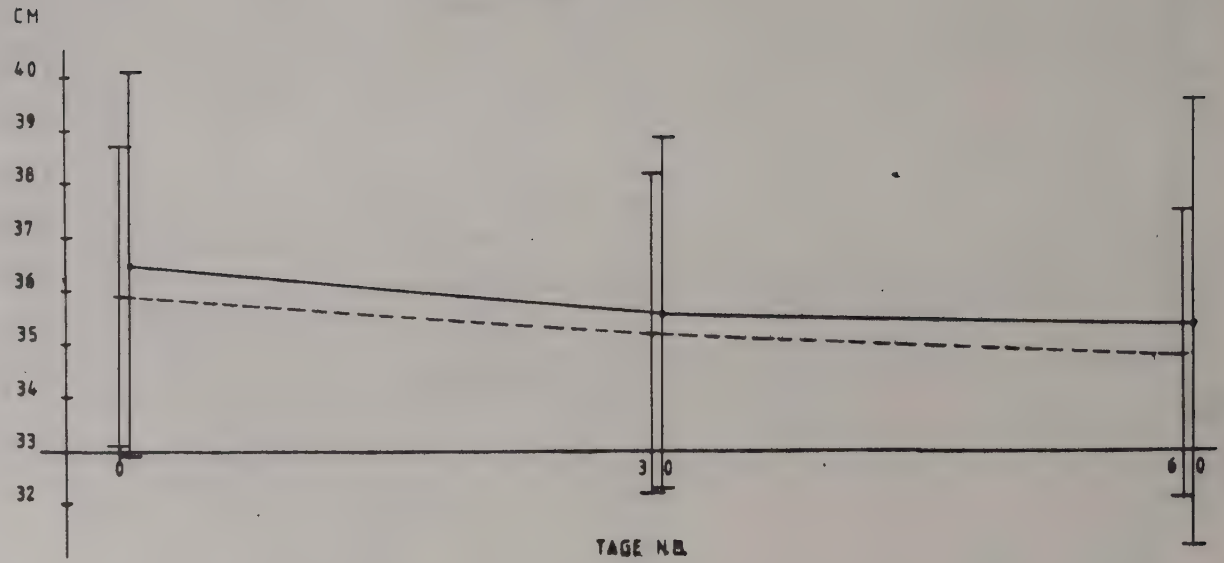


ABBILDUNG 14

(WADE, LINKS)



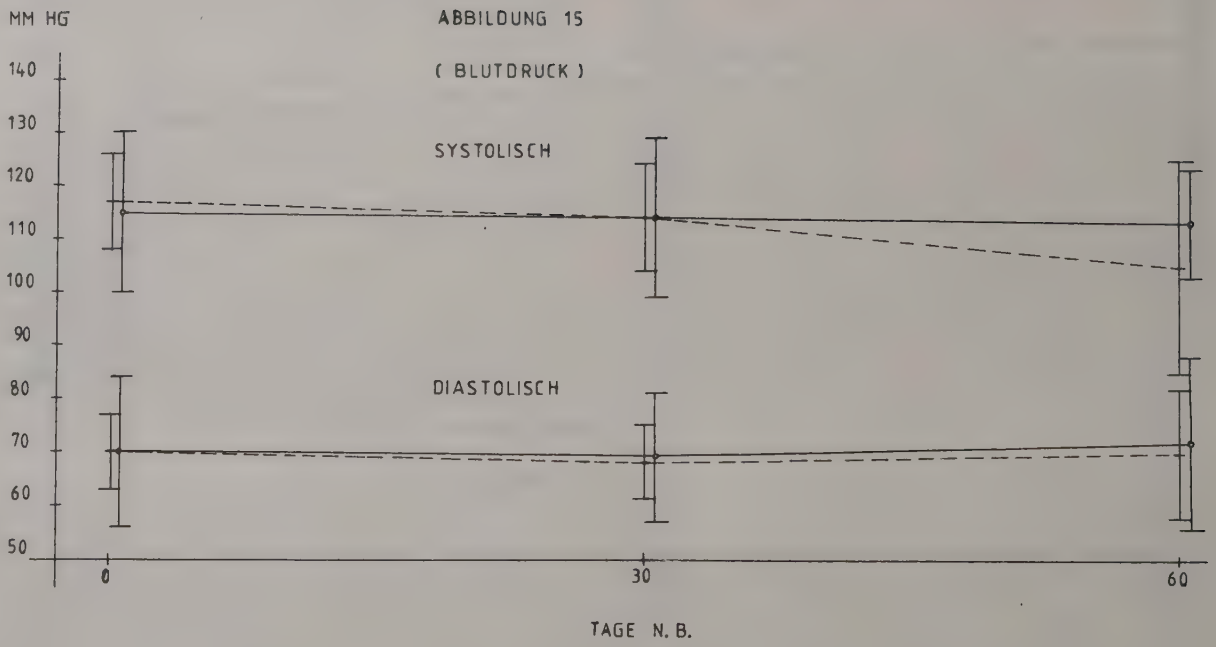

MM HG
ABBILDUNG 15
(BLUTDRUCK)
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
SYSTOLISCH
DIASTOLISCH
0
30
60
TAGE N. B.

ABBILDUNG 16 a

(KNÖCHEL, RECHTS)

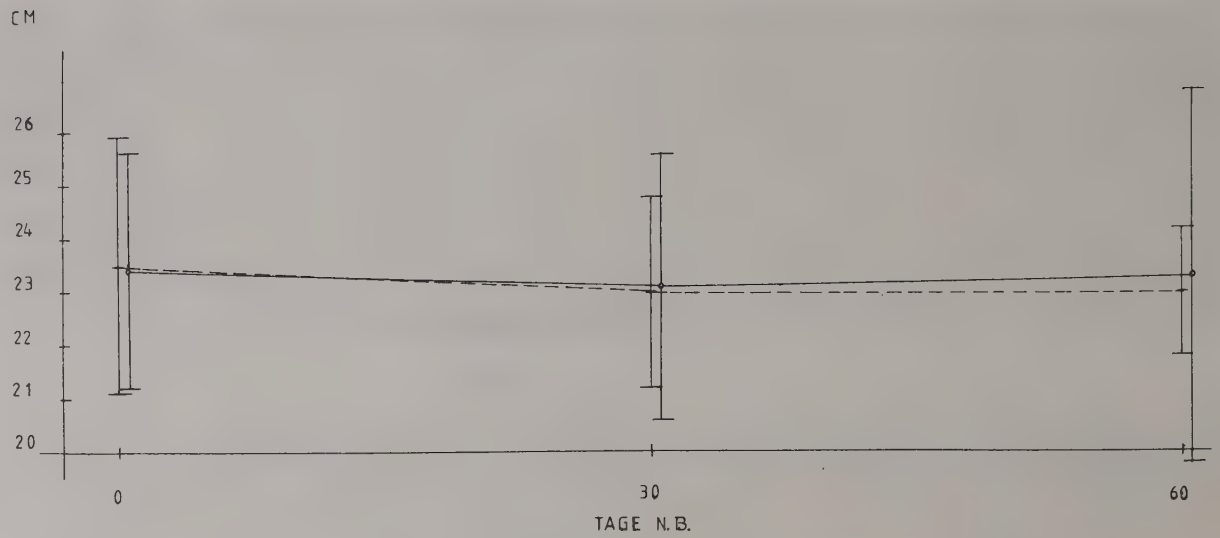


ABBILDUNG 16 b

(KNÖCHEL, LINKS)

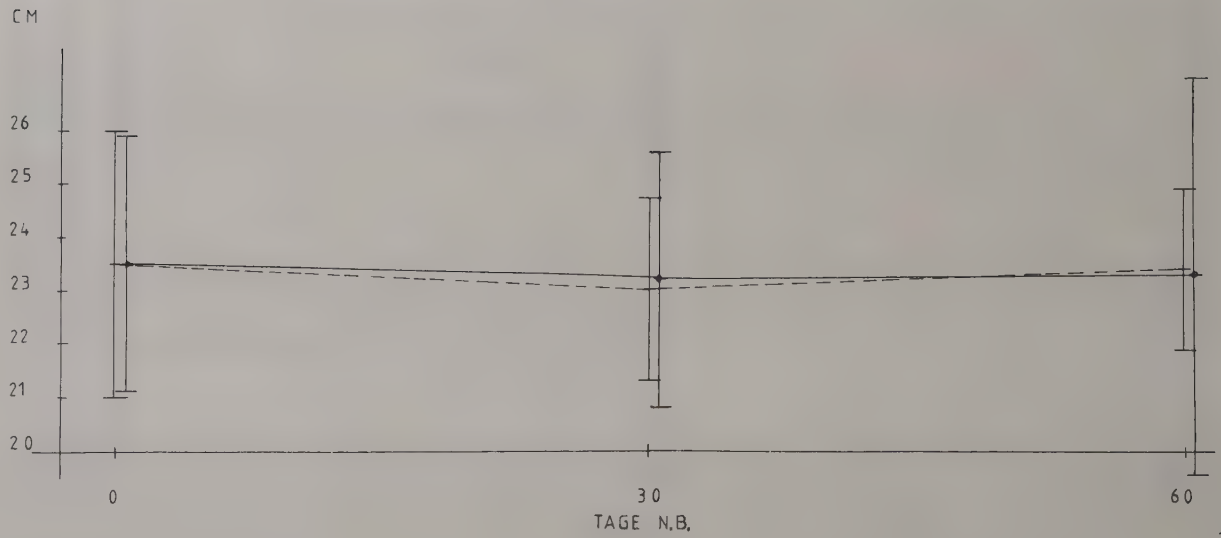


ABBILDUNG 17

(GESAMTVERLAUFSKURVE DER WADENUMFÄNGE, RECHTS)

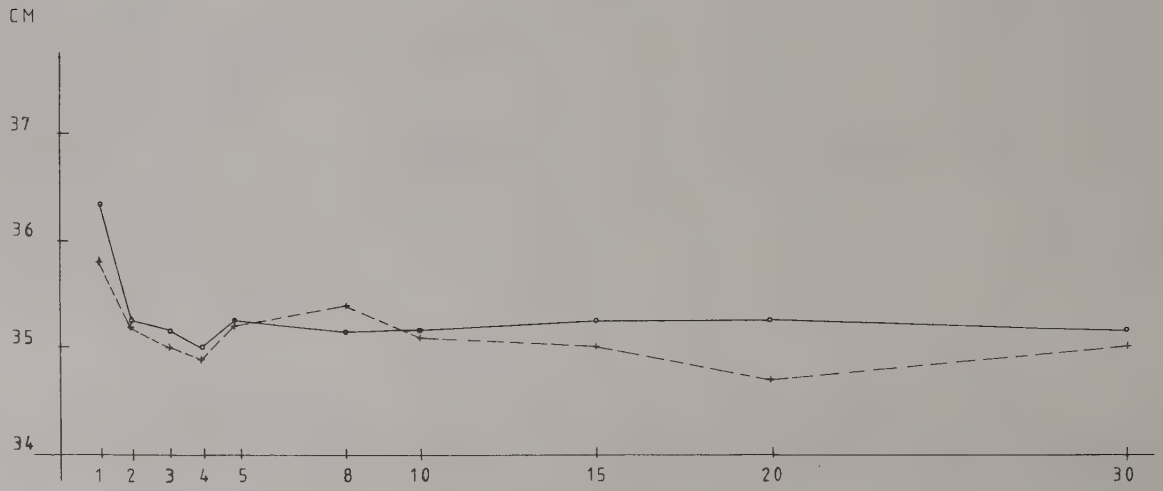
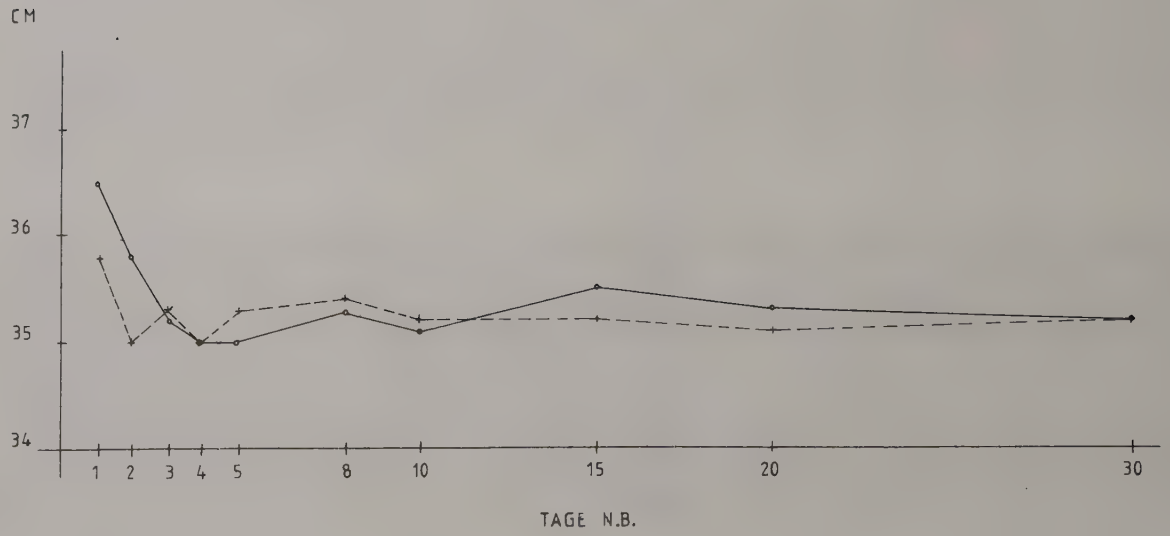


ABBILDUNG 18

(GESAMTVERLAUFSKURVE DER WADENUMFÄNGE, LINKS)



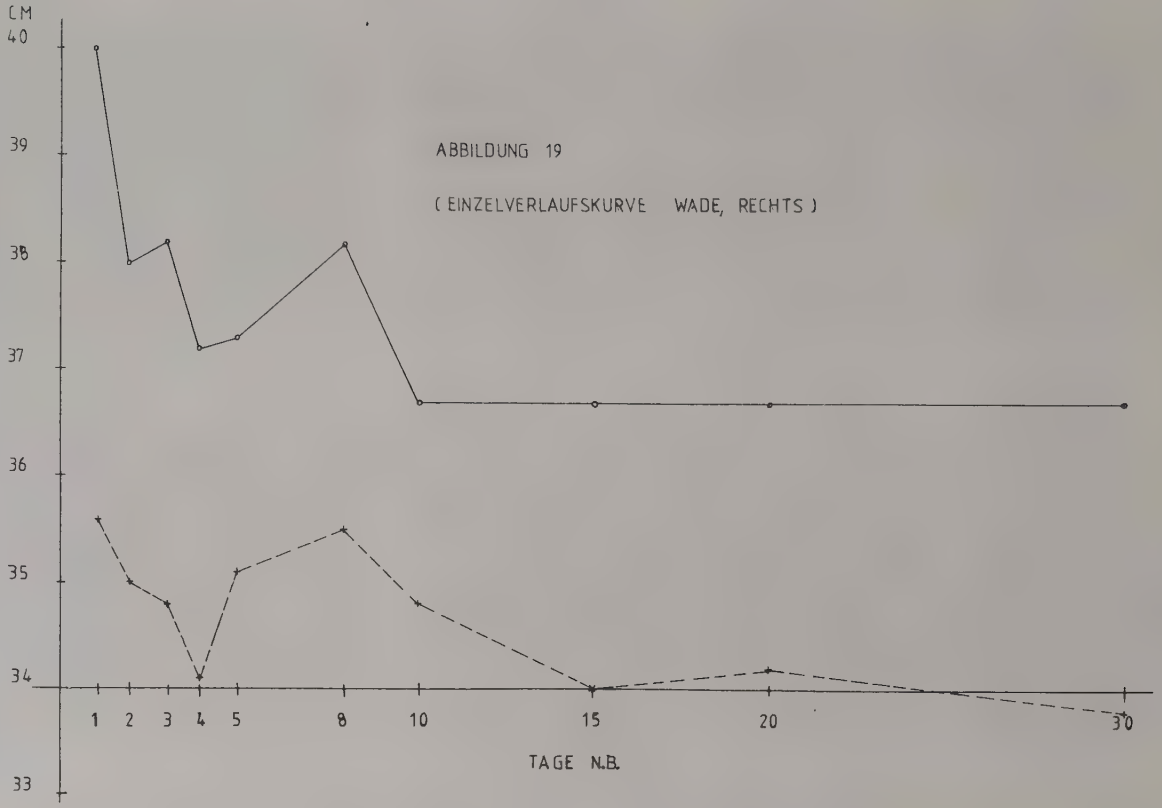


ABBILDUNG 19

(EINZELVERLAUFSKURVE WADE, RECHTS)

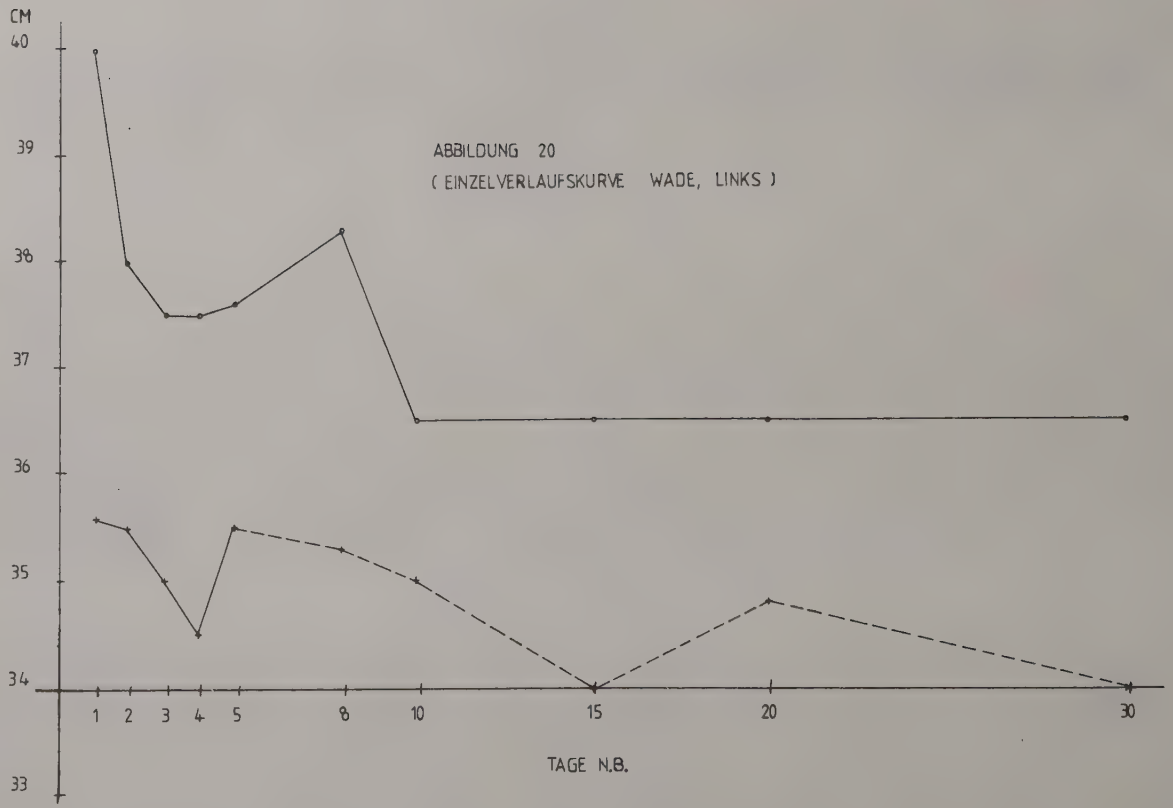


ABBILDUNG 20
(EINZELVERLAUFSKURVE WADE, LINKS)

KAPITEL IV: DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Diuretika werden zur Behandlung der Hypertonie und Beseitigung von Ödemen eingesetzt. Die Frage des Einsatzes bei lokalisierten, insbesondere statischen Ödemen, stellt sich in zunehmendem Maße in den letzten Jahren und war bisher umstritten.

Nach den in den vergangenen Jahren durchgeführten umfangreichen Untersuchungen von FISCHER und Mitarbeiter (1975), WEIDMANN (1975), BÜRGI (1975), LEVY (1975), OESTERHELD (1975), EHRLY (1975), KAPPERT (1976), EHRLY und BÖS (1977) und FISCHER (1977) mit Dehydro Sanol Tri, ist der Einsatz dieses Präparates bei venösen Ödemen klinisch gesichert und wird als durchaus sinnvoll angesehen. Weitere umfangreiche Daten wurden im Rahmen multizentrischer Studien 1976 erhoben. Generell wurde festgestellt, daß Dehydro Sanol Tri ein mildes, kaliumsparendes Veno-Diuretikum ist, welches am besten intermittierend, gezielt bei bestimmten Indikationen ohne die Gefahr einer zu befürchtenden Hypokaliämie anzuwenden ist. Im Vergleich zur Situation vor Jahren stellt das Präparat nach KAPPERT einen Fortschritt in der Pharmakotherapie der venösen Insuffizienz dar.

Zur medikamentösen Therapie venöser Abflußstörungen unterschiedlicher Ätiologie ist von verschiedener Seite aus Stellung genommen worden. So verweisen FELIX (1974, 1976) und KAPPERT (1976) insbesondere auf die Problematik der Behandlung mit den sog. Venenmitteln. Nach FÖLDI (1976) sollte sogar der Begriff "Venenmittel" gestrichen werden, da sie pharmakologisch als "Antiödemmittel" zu bezeichnen sind. Dabei heißt "ödemprotektiv", daß unter dem Medikament das Bein im Laufe des Tages nicht wieder so stark anschwillt.

Nach FELIX und MANZ (1975) wirken aber auch Diuretika antiödematös durch die Verstärkung der Diurese: Mit der erhöh-

ten Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten steigt der kolloidosmotische Druck (KOD) des Blutes, so daß vermehrt Wasser aus dem Gewebe in das Blut angesogen wird. Die Nettoabsorption nimmt also zu. Ausgeschlossen werden konnte, daß extrarenale Wirkungen der Diuretika die Nettoabsorption hervorriefen. Diese war indessen durch den KOD des Gewebes begrenzt. Saluretika entwässern danach bevorzugt ödematöse Gewebe, da in "trockenem" Gewebe bereits nach geringem Wasserverlust der KOD ansteigt und damit die Nettoabsorption beendet.

Im Gegensatz zu FELIX ist nach FISCHER, RIETSCH und KAISER anzunehmen, daß die Wirkung nicht auf einer Entstauung beruhe, sondern vielmehr auf einer Entquellung. BUDDECKE hat gezeigt, daß die Fähigkeit der Mucopolysaccharide bzw. MPS-Komplexe zur Immobilisation von Lösungsmitteln im Bindegewebe unter anderem sehr stark vom Ionenmilieu abhängt.

Um den Stellenwert des Venodiuretikums Dehydro Sanol Tri gegenüber anderen phlebologisch orientierten, medikamentösen Maßnahmen bewerten zu können, ist die Kenntnis der pharmakologischen Einordnung von DST in die Gruppe der Diuretika wichtig. HEIDENREICH (1976) unterscheidet zwischen

- den stark wirksamen Diuretika,
- den Benzothiadiazinderivaten,
- den kaliumsparenden Diuretika.

Zu den wichtigsten Diuretika gehören die Benzothiadiazinderivate, welche Sulfonamidverbindungen sind.

Die Wirkungsstärke und Nebenwirkungen der Diuretika sind abhängig von ihrem tubulären Angriffsort. Der Wirkort der Benzothiadiazin-Derivate ist auf weiter distale Tubulusabschnitte beschränkt. Hier findet sich ebenfalls der Angriffsort der kaliumsparenden Diuretika, wie z.B. Triamteren.

Bei länger dauernder Anwendung von Diuretika entwickelt sich außer bei Gabe von kaliumretinierenden Substanzen in mehr als 20% der Fälle, nach HERKEN (1969) in 24 - 40%, eine Hypokaliämie. Desweiteren besteht eine wichtige, jedoch unerwünschte

Wirkung in der Abnahme der Glucosetoleranz, bei prädiabetischer Stoffwechsellage im Auftreten eines manifesten Diabetes. Der Harnsäurespiegel steigt bei länger anhaltender Behandlung im Plasma an (NEUMANN, LIEBAU, SCHUBERTH, HAASE).

Die Bedeutung von Triamteren liegt in der Prophylaxe bzw. der Therapie der Hypokaliämie. Die wichtigste Anwendung von Triamteren wird in der Kombination mit Diuretika der Benzothiadiazinreihe gesehen, wobei sich die natriuretischen Effekte addieren, die Kaliumausscheidung aber niedrig bleibt (HEIDENREICH, 1976).

Nach MENG und LOEW (1974) sind folgende unerwünschte Nebenwirkungen bei Gabe von Benzothiadiazinderivate möglich: Hypokaliämie, Alkalose, Hypochlorämie, Hyperurikämie, Hyperglykämie, Veränderungen der Hämatopoese. Bei Auftreten von allergischen Reaktionen muß zunächst an eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Sulfonamiden gedacht werden.

Bei Gabe von Triamteren besteht dagegen die Möglichkeit einer Hyperkaliämie und Azidose. Besonders hervorzuheben ist, daß bei Anwendung von kaliumsparenden Diuretika bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nach KRAMER eine sorgfältige Überwachung des Kaliumhaushaltes notwendig ist. Bei Serum-Kreatininkonzentrationen über 2 mg % sollten kaliumretinierende Substanzen nicht mehr verwendet werden.

Pharmakologische Untersuchungen zu Bemetizid wurden von JACOBI und FONTAINE (1966) durchgeführt. Ergänzende experimentelle Daten zur Dosierungskombination von Bemetizid und Triamteren liegen von NEUMANN und SCHMIDT (1977) sowie von NEUMANN und HAASE (1977) vor.

Nach den Ergebnissen des Internationalen Phlebologischen Seminars Wien 1977 (HAASE, 1978) werden venöse Ödeme nach 14-tägiger Behandlung mit 1 Dragee DST täglich im allgemeinen beseitigt. Gleichzeitig wurde jedoch auf diesem Seminar darauf

hingewiesen, daß diese Ödeme in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung und hinsichtlich der Hemmung der Wiederanschoppung auch durchaus einen längeren Einsatz des Präparates erfordern können, so z.B. zur Intervalltherapie.

Die Prüfung des Präparates auf das Verhalten wichtiger chemischer Laborparameter und des Blutdruckes unter Langzeitbedingungen ist schon aus diesem Grunde gerechtfertigt.

Da die Studie unter statistischen Gesichtspunkten angelegt wurde, konnte nicht auf eine individuelle, vom Grad der Erkrankung abhängige, Therapie eingegangen werden, sondern es war Voraussetzung die Dauer der Medikation (60 bzw. zum Teil mindestens 30 Tage). Bei einer individuellen Therapie würden derartige Streuungen auftreten, die eine statistische Analyse dann leider nicht mehr zulassen würden.

Beinumfänge

Nach FISCHER et al. (1975) setzt die Abnahme der Messwerte, wie das Verhalten des Fesselumfanges und des Körpergewichtes zeigen, schon am ersten Tage ein und schwächt sich vom 3.-5. Tage an ab, hält jedoch bis zum 14. Tage vor.

Nach HAASE werden in der Verumgruppe ab dem 15. Behandlungstag überzufällig geringere Wadenumfänge gemessen.

Die eigenen Untersuchungen zeigen desgleichen eine signifikante Abnahme der Wadenumfänge. Auffallend ist dabei, daß unter Placebo der Umfang der rechten Wade eine ähnlich starke Minderung aufweist wie unter Verum.

Die Beinumfänge wurden morgens gemessen. Häufig waren bei den Schwangeren zum Teil starke "abendliche Schwellungen" der Knöchel vorhanden. Nach HAASE bleibt bezüglich des Symptomes "abendliche Schwellung" die überzufällige Überlegenheit der Verummedikation zu allen Kontrollzeitpunkten erhalten; die Besserungsquote für das Symptom "Spannungsgefühl" liegt bei

ihm in der Verumgruppe nach 45 Behandlungstagen überzufällig höher. Durch das morgendliche Messen in der eigenen Studie wurde der rein statische Faktor ausgeschaltet. Die Beobachtungen beschränken sich somit auf das morgens verbliebene Restödem im Sinne des pathologisch persistierenden Ödems. Dieses cheint, den Beinmessungen nach zu urteilen, vorwiegend prätibial lokalisiert zu sein, da sich nur hier größere Differenzen zeigen, nicht jedoch an den Knöchel.

Das stationäre Verhalten der Varicosis in der Schwangerschaft während der Medikation, und vor allem der beschriebene positive Einfluß auf die Besenreiservaricen, kann m.E. der Verminderung der Kongestion aufgrund der diuretischen Therapie zugeschrieben werden, sowie der Strömungsbeschleunigung durch Nachlassen des interstitiellen Ödemdruckes und damit Wegfallen eines zusätzlichen Abflußhindernisses. Auch das venodynamische Prinzip kommt hier sicherlich ebenso zur Entfaltung. - Die Tatsache, daß Varicen in der Placebogruppe sogar etwas häufiger vertreten sind, und sich ebenso stationär verhalten, läßt einen psychosomatischen, und m.E. vor allem in Hinblick auf die Flüssigkeitszufuhr verhaltenstherapeutischen Aspekt der Diagnose und der Indikation zur Therapie erkennen.

Die subjektiven Mißempfindungen der venösen Stase bzw. der multifaktoriellen Ödeme sind zum großen Teil auf die abnorme Flüssigkeitsanschoppung des Gewebes in den distalen Beinpartien zurückzuführen. Eine Entquellung der perivenösen Strukturen wirkt sich daher günstig auf die Beschwerden aus, wie dies KAPPERT (1976) nachweisen konnte.

Bei OESTERHELD lag die Besserungsquote der subjektiven Beschwerden bezüglich der Unterschenkelödeme bei 100 %. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie entsprechen dem weitgehend. Nur in einem Fall traten starke Wadenkrämpfe auf, wobei starke Wadenschmerzen oft als Krämpfe fehlgedeutet werden. Eine stärkere Elektrolytverschiebung im Interstitium bei individuell größerer Empfindlichkeit gegenüber dem Medikament kann

hierbei eine Rolle gespielt haben. In der Placebogruppe waren die Beschwerden bei weitem nicht so sicher beeinflußbar. Da diese Beschwerden aber nicht näher s abgestuft wurden, kann ich hierzu keine genaueren Aussagen treffen.

Blutdruck

WISSNIOWSKI und HARLIN-WISSNIOWSKI fanden Senkungen der Blutdruckwerte, die systolisch hoch signifikant und diastolisch signifikant waren.

Bei 90 Patienten untersuchte BÜRGI (1975) das Verhalten der Blutdruckwerte bei Hyper-, Normo- und Hypotonikern unter 14-tägiger Medikation von DST. Der Blutdruck sank bei Hypertonikern bis zum 7. Tag deutlich ab, bei Normo- und Hypotonikern wurde keine wesentliche Beeinflussung der Blutdruckwerte beobachtet. Bei einem Patienten mit einem diastolischen Ausgangswert von 100 betrug dieser während der ganzen Behandlung 80 mm Hg diastolisch. In keinem Falle wurden hypotone Werte erreicht.

Dagegen konnte WEIDMANN (1975) keine Wirkung auf den arteriellen Blutdruck unter DST feststellen. Diese Ergebnisse von WEIDMANN wurden von LEVY (1975) und HAASE (1978) bestätigt. Hierbei stellte HAASE fest, daß der erhöhte systolische Druck im Mittel um 13 mm Hg sinkt. Bei Normotonikern und Hypotonikern zeigten sich keine Veränderungen. Bei OESTERHELD (1975) betrug die durchschnittliche Senkung systolisch 7,82 mm Hg, diastolisch 6,56 mm Hg. Die Unterschiede der Werte sind statistisch signifikant.

Die Daten von HAASE stimmen mit den Ergebnissen zum Blutdruckverhalten aus dieser Studie überein. Systolischer und diastolischer Blutdruck werden bei Hypertonikern unter Verum gesenkt. Keine Veränderungen zeigte der Blutdruck bei Hypotonikern, von transitorischen Regulationsstörungen bei Lagewechsel abgesehen (4 Fälle).

Laborwerte

Serum-Kalium: In erster Linie interessieren bei diuretischer Therapie die Serum-Elektrolyte. Erstmalig führte LEVY (1975) Untersuchungen zum Serum-Elektrolytverhalten unter DST durch. Das Serum-Kalium wurde alle 7 Tage kontrolliert. In der ersten Woche kam es zu einer geringen, jedoch nicht signifikanten Abnahme des Serum-Kaliums, die Werte lagen jedoch noch deutlich im Normbereich. Danach wurde ein leichter Wiederanstieg bis annähernd zu den Ausgangswerten beobachtet. Keine wesentliche Veränderung der Kalium-Werte im Serum während einer 14-tägigen Beobachtung szeit wurde ebenfalls von FISCHER und Mitarbeiter (1975) festgestellt. Die Ausgangswerte lagen bei 4,0 mval/l und betrugen am 14. Behandlungstag 3,9 mval/l. Unter 25 Serum-Kaliumbestimmungen während Behandlung mit DST fand WEIDMANN (1975) nur bei einem Patienten, der ein durch Cortison-Therapie verursachtes Ödem aufwies, einen erniedrigten Serum-Kalium-Wert. Gleichzeitig stellte WEIDMANN jedoch fest, daß nur in der Gruppe mit kurzer Therapiedauer (2 Wochen) gering erniedrigte Serum-Kalium-Werte auftraten. Bei Behandlung über 4 Wochen dagegen bleiben die Werte im Normbereich und zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Darüber hinaus ist von wesentlicher Bedeutung der Hinweis von WEIDMANN, daß bei 13 Patienten, die digitalisiert waren, während der Therapie mit DST keine Digitalis-Intoxikationserscheinungen infolge von Kalipenien auftraten.

In den von HAASE (1978) veröffentlichten Daten einer 60-tägigen Behandlungsdauer wurden überzufällige Unterschiede im Serum-Kalium-Verhalten der Behandlungsgruppen (Verum und Placebo) nicht beobachtet.

Werden die von HAASE ermittelten Werte mit den hier vorliegenden Ergebnissen verglichen, so ist festzustellen, daß sich keine nennenswerten Unterschiede im Verhalten des Serum-Kaliums sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe zeigen. Eine weitere, noch nicht veröffentlichte Studie von NEUMANN, LIEBAU, SCHUBERTH und HAASE (1978) stimmt ebenfalls

damit überein.
Die hier vorliegenden Ergebnisse zum Serum-Kalium-Verhalten bestätigen erneut, und dies nun im Besonderen auch in der Schwangerschaft, daß DST selbst unter Langzeitbedingungen ohne die Gefahr zu befürchtender Hypokaliämien verabreicht werden kann. Angeraten wird jedoch vor Beginn der Behandlung den Serum-Kalium-Wert zu überprüfen, um zu klären, ob der Kalium-Wert sich im Normbereich (3,5 - 5,5 mval/l) befindet.
In den bisher bekannt gewordenen wenigen Feststellungen von Hypokaliämien unter DST wurden die Serum-Kalium-Werte vor Behandlungsbeginn nicht überprüft.

Serum-Natrium: Neben LEVY (1975) haben auch FISCHER und Mitarbeiter (1975) das Verhalten des Serum-Natriums geprüft. Sie stellen eine schwache Natriurese und keine signifikante Veränderung des Natriums im Serum unter DST fest. Ergänzende Untersuchungen unter Langzeitbedingungen von NEUMANN und Mitarbeiter (1978) konnten die bisher vorliegenden Ergebnisse zum Serum-Natrium-Verhalten in vollem Umfange bestätigen.

In der vorliegenden Studie fällt allerdings auf, daß nach 4-wöchiger Behandlung mit DST in der Schwangerschaft das Serum-Natrium signifikant abgefallen ist. Die absolute Differenz ist jedoch gering und therapeutisch irrelevant. Die Werte liegen im oberen Normbereich.

In einem Teil der Fälle mit arterieller Hypertension wäre sogar eine Verminderung der Natrium-Konzentration wünschenswert: Nach SELCHAU (1970) weisen Saluretika der Thiazidreihe neben der diuretischen auch eine antihypertensive Wirkung auf, deren Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist. Auf jeden Fall wird eine Verminderung des beim Hochdruck abnorm gesteigerten Arteriolentonus angenommen. Der erhöhte Eigentonus wird verursacht durch einen vermehrten intrazellulären Natriumsgehalt der Gefäßmuskulatur und damit eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber den vasokonstriktorisch wirkenden Überträgerstoffen Adrenalin und Noradrenalin. - Auch für die

Vasokonstriktion bei der EPH-Gestose wäre demnach ein positiver Effekt neben der Ausschwemmung der Gestose-Ödeme zu erwarten.

Chlorid: Diuretika mit Ausnahme der kaliumretinierenden Substanzen führen zu einer metabolischen Alkalose, die aus einer Mehrausscheidung von Natrium und Chlorid im Verhältnis 1 : 1 erfolgt. Nach HEIDENREICH (1969) beträgt die Relation im Extrazellulärraum normalerweise 1,4 : 1,0, so daß die vorgenannten Pharmaka zwangsläufig einen relativ höheren Verlust an Chlorid und damit eine hypochlorämische Alkalose verursachen.

RIEGER und Mitarbeiter (1974) verweisen auf einen Kaliummangel, der einerseits direkt Diuretika- bedingt ist, durch die Alkalose andererseits verstärkt werden kann. Das Ausmaß der Hypokaliämie kann bei alleiniger Messung des Kaliums im Serum über lange Zeit verdeckt bleiben. in diesem Falle stellt die Gabe von Chlorid-Jonen nicht nur eine Therapie der hypochlorämischen Alkalose sondern auch des Kaliummangels dar. Kaliumretinierende Substanzen führen dagegen zu einer metabolischen Acidose.

NEUMANN und Mitarbeiter (1978) legen erstmals spezielle Untersuchungsergebnisse über das Verhalten der Chloridwerte unter DST vor. Es zeigt sich, daß das Chlorid unverändert bleibt. Auch bei Behandlung der Schwangerenödeme mit demselben Präparat in eigener Untersuchung bleibt das Chlorid im Normbereich mit lediglich zufälligen Schwankungen der absoluten Werte. Störungen des Säuren-Basen-Haushaltes im Sinne einer metabolischen Alkalose oder Acidose unter Gabe von DST sind danach nicht zu erwarten.

Das Serum-Calcium bleibt ebenso konstant, was obige Ausführungen über den Zusammenhang ionisiertes Calcium-proteingebundenes Calcium-Säure-Basen-Haushalt bekräftigt.

Serum-Kreatinin: Auf dem Diuretika-Symposion 1976 wurde von HEIDENREICH erneut darauf aufmerksam gemacht, daß bei einer vorhandenen Nieren-Insuffizienz und Gabe von Triamteren Hyperkaliämien auftreten können. Insbesondere Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nieren-Insuffizienz können akut zugeführte Kaliummengen nur verzögert ausscheiden. Kaliumretinierende Diuretika führen zur Blockade der verbliebenen renalen Kaliumsekretion und dürfen daher bei solchen Patienten nur unter strenger Kontrolle des Kaliumhaushaltes eingesetzt werden. Serum-Kreatinin-Konzentrationen über 3 mg% gelten als Kontraindikationen für den alleinigen Einsatz von kaliumretinierenden Substanzen. Von KRAMER (1976) wurden diese Ausführungen durch den Hinweis, daß man bereits bei Serum-Kreatininkonzentrationen über 2 mg% kalium-retinierende Substanzen absetzen sollte, ergänzt.

Durch diese hier vorliegenden Untersuchungen war gleichzeitig die Frage zu klären, ob unter Gabe von DST Änderungen der Serum-Kreatinin-Konzentrationen möglich sind, wobei nach Anlage der Studie ein Serum-Kreatinin-Wert von 3 mg% als Kontraindikation angesehen wurde. Obwohl bei keinem Patienten, weder bei NEUMANN u.a. (1978) noch in eigener Studie auch nicht bei Schwangeren, relevante Veränderungen des Kreatinins festgestellt wurden, wird empfohlen, Bemetizid- und Triamterenkombinationen nicht bei eingeschränkter Nierenfunktion und Serum-Kreatinin-Werten über 2 mg% einzusetzen.

Harnsäure: Ein Anstieg der Harnsäurekonzentration im Blutplasma gehört zu den häufigsten Nebenwirkungen der Saluretika. Je nach Wirkprofil des Diuretikums werden derartige Störungen in 20 - 80% der Fälle beobachtet, so unter Gabe von rasch und stark wirksamen Diuretika häufiger als bei Einsatz von Benzothiadiazinderivaten (PETERS und ROCH-RAMEL, 1969). Nach Angabe von HEIDENREICH steigt bei einer länger andauernden Behandlung mit Benzothiadiazinderivaten die Harnsäure im Plasma an und beträgt bei 1/4 der (nichtschwangeren) Patienten um über 3 mg%. Gichtanfälle können während des

Einsatzes von Diuretika auftreten. Im Gegensatz zu den Benzothiadiazinderivaten beeinträchtigt Triamteren nicht die Harnsäureausscheidung.

Kontrolliert wurde bisher nur von FISCHER und Mitarbeiter (1975) das Harnsäureverhalten im Serum unter DST. Die Mittelwerte der Harnsäure stieg von einem Ausgangswert von 6,2 mg % auf 8,4 mg % zum 7. Behandlungstage hin an und blieben dann bis zum Ende der Behandlung am 14. Behandlungstag annähernd konstant (8,5 mg %). Die Untersucher empfahlen eine Beobachtung des Harnsäurespiegels und bemerkten, daß eine ungünstige Wirkung nur bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Personen zu erwarten ist, die zu einer Harnsäure-Stoffwechselstörung neigen. Gleichzeitig wird jedoch darauf verwiesen, daß in der für die Praxis empfohlenen Dosis von 1 Dragee Dehydro Sanol Tri diese Bedenken bei intermittierender Behandlung nicht bestehen dürften.

Bei NEUMANN u.a. (1978) waren in beiden Gruppen bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten unmittelbar vor Behandlungsbeginn die Harnsäurewerte im Normbereich. Wenn auch in dem mit DST behandelten Kollektiv größere Erhöhungen der Harnsäurewerte auftraten, so ist ein überzufälliger Anstieg in beiden Behandlungsgruppen nach bereits 4-wöchiger Behandlung festzustellen. Obwohl sich unter den hier behandelten Patienten nur 9 Patienten (3 Verum, 6 Placebo) befanden, ist in beiden Kollektiven ein deutlicher Anstieg der Harnsäure zu beobachten. Es wird empfohlen Bemetizid und Triamterenkombinationen bei Patienten mit Hyperurikämie nur unter strenger Kontrolle der Harnsäurewerte zu verordnen.

Bis zum 30. Behandlungstag, in der Verumgruppe bis zum 60., ist in der vorliegenden Ausarbeitung in beiden Gruppen ein Anstieg der Absolutwerte zu verzeichnen. Auffallend ist dabei jedoch, daß der signifikante Anstieg in der Placebo-, nicht in der Verumgruppe erfolgte. Nach den Normwerten von HYTTEN und LIND sind die gemessenen Mittelwerte im oberen

Normbereich bzw. leicht erhöht.

Harnstoff: Der Harnstoff als wichtigstes Endprodukt des Eiweißstoffwechsels, in der Leber produziert und über die Niere ausgeschieden, zeigt in beiden Untersuchungsgruppen konstante Werte im unteren Normbereich. Als Löwenanteil im Reststickstoff des Blutes und der Lymphe gibt u.a. sein Normalwert z.B. Auskunft über normale Leber- und Nierenfunktion.

Serum-Eisen: Zusammen mit dem Hämoglobin interessiert der Serum-Eisenspiegel im Blut in der Schwangerschaft vor allem zur Diagnose einer Eisenmangelanämie. Die gemessenen Werte weichen unter der Therapie nicht überzufällig von ihrem Normalniveau ab.

Hämoglobin: Veränderungen des Hämoglobins und der Erythrocyten wurden bisher bei Gabe von Bemetizid und Triamteren nicht bekannt. Unter Triamteren sind zwar einige Fälle beobachtet worden, bei denen Blutbildveränderungen mit Leukopenie und megaloblastärer Anämie auftraten. In diesem Zusammenhang wurde die Frage diskutiert, ob Triamteren wegen seiner strukturellen Ähnlichkeit mit Folsäure als Folsäureantagonist anzusehen ist. In-vivo-Untersuchungen an Ratten zeigten bei maximal wirksamen Dosen keine Hemmung. Bisher ist nicht geklärt, ob die sehr selten beobachteten hämatologischen Veränderungen durch Triamteren selbst verursacht wurden oder ob für ihre Entstehung die jeweils vorliegende Grunderkrankung verantwortlich bzw. mit verantwortlich ist. Im Hinblick auf eine ungestörte Entwicklung der Leibesfrucht empfielt es sich, Triamteren im ersten Trimenon der Schwangerschaft nicht einzusetzen. - Die hier durchgeführten Kontrollen des Hämoglobins wurden lediglich im Rahmen der Gesamtstudie mitgeprüft und haben in Hinsicht auf den Einsatz von DST keinerlei Bedeutung. Die Hämoglobinmittelwerte bleiben während dem Behandlungszeitraum annähernd konstant, relevante Veränderungen wurden nicht beobachtet. Auffallend ist jedoch auch an dieser Stelle wieder die signifikante Verrin-

gerung in der Placebogruppe am 30. Behandlungstag.

Albumine: Die wichtigste Klasse der Proteine wird mit einem Anteil von 52-62 % am Gesamteiweiß durch die Albumine repräsentiert. Sowohl in der Placebo- als auch in der Verumgruppe sind die Mittelwerte am 30. Tag signifikant verringert, wobei aber die in Tabelle 1 angegebenen Normwerte noch darunter liegen. Der Abfall der Werte ist m.E. am ehesten im Rahmen der physiologischen Verminderung des Eiweißes während der Schwangerschaft zu sehen. Die nur noch zufällige Veränderung am 60. Tag könnte mit dem viel langsameren Abfall des Eiweißes in der Spätschwangerschaft erklärt werden, da der durchschnittliche Behandlungsbeginn bei 6,92 Monaten liegt, und nach HYTTEN und LIND das Albumin ab der 33. Woche sogar wieder etwas ansteigt. Daß es außerdem unter DST zu keiner Konzentration und damit zu keinem Ansteigen der Albuminwerte kommt, gibt einen wichtigen Hinweis auf seine milde Wirkung, die eine Dissoziation zwischen Mobilisierung der Ödeme einerseits und der renalen Ausscheidung andererseits verhindert.

Hämatokrit: Da nach NEUMANN u.a. (1978) keine Veränderungen der Erythrocyten, auch nicht ihrer Zahl, zu erwarten sind, geben die gleichbleibenden Hämatokritwerte in beiden Gruppen, analog oben beschriebenem Eiweißverhalten, u.a. Aufschluß über die gleichbleibende Rheologie des Blutes unter DST.

Da es nämlich unter DST zu einer signifikanten Erhöhung der täglichen Urinausscheidung und zu einer signifikanten Verminderung der Unterschenkelumfänge kommt (EHRLY, BÖS, 1977), gilt es die Frage zu erörtern, ob während der Therapie eine Hämokonzentration mit konsekutiver Verschlechterung der Fließeigenschaften des Blutes und damit ein erhöhtes thromboembolisches Risiko auftritt. Untersuchungen hierzu liegen vor von EHRLY (1975), EHRLY und BÖS (1977) und SANTLER u.a. (1977). Wie bereits angedeutet, ist die Hämokonzentration so zu erklären, daß das Nachströmen von Flüssigkeit aus dem Interstitium bzw. dem intrazellulären Raum in den intravasalen

Raum unter Gabe eines rasch und stark wirkenden Medikamentes langsamer verläuft als der Abstrom von Flüssigkeit über die Nieren. Diese Phasenverschiebung führt dann vorübergehend zu den genannten rheologischen Veränderungen, wobei es u.a. zu einer Gesamteiweißkonzentration und einem Anstieg des Hämatokritwertes kommt. Von den o.a. Autoren konnte nachgewiesen werden, daß es bei Gabe eines mittelfristig und mittelstark wirkenden Diuretikums in niedriger Dosierung (1 Dragee DST) im Vergleich zu zwei Kontrolltagen vor der Therapie nicht zu einer statistisch signifikanten Veränderung rheologischer Parameter kommt. Lediglich war der Hämatokrit geringfügig und statistisch eben signifikant angestiegen (EHRLY, 1975; EHRLY und BÖS, 1977), was die eigenen Untersuchungen bei Schwangeren jedoch nicht bestätigen. Nach SANTLER kann DST aufgrund seines peripheren Angriffspunktes in der Niere nicht mehr als 15% des Glomerulumfiltrates ausschwemmen. Die Gefahr einer Thrombose ist nach seiner Meinung bei einem solchen peripher angreifenden Mittel gar nicht gegeben. - Die kombinierte Deutung der bisher bekannten Befunde läßt den Schluß zu, daß bei der Gabe von einem Dragee Dehydro Sanol Tri keine Verschlechterung der Fließeigenschaften im makrorheologischen Bereich größerer venöser Gefäße auftritt. Somit besteht theoretisch kein erhöhtes Risiko thromboembolischer Erkrankungen, was hinsichtlich der ohnehin stärkeren Gefährdung der Ödemkranken Schwangeren eine wichtige Erkenntnis darstellt. Hier möchte ich vermerken, daß in den Geburtsepikrisen bei keiner Patientin thromboembolische Komplikationen zu finden waren.

Sekundärer Hyperaldosteronismus

Der Sekundäre Hyperaldosteronismus ist bedingt durch Natrium- bzw. Wasserverarmung, bzw. Volumenverminderung im intravasalen Raum, also Hypovolämie. Diese Volumenverminderung stellt wohl den hauptsächlichsten Anreiz zur Aldosteronsynthese in der Nebennierenrinde dar. Reduzieren wir die physiologischen Salz- und Wasserreserven, oder das effektive Plasmavolumen, so stören wir die Volumenhomöostase der Körperflüssigkeiten. Das Ergebnis ist die Aktivierung sämtlicher Mechanismen, die für diese Homöostase verantwortlich sind. Als erstes wird das sympathische Nervensystem aktiviert. Die Zunahme der Katecholamine ist u.a. mitverantwortlich für den Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität, des Angiotensin und die Aldosteron-Sekretion. Und so hätten wir genau diese spezifischen Komplikationen produziert, die wir durch diuretische Therapie zu vermeiden versuchten.

Besonders anfällig für diese Komplikationen, nach dem o.a. Verhalten des RAAS, wären genau jene Schwangeren, die einer Behandlung zugeführt werden müssen, sei es, daß sie eine Gestosesymptomatik aufweisen, oder sei es, daß sie Ödeme aufgrund einer anderweitig bedingten venösen Insuffizienz haben (s. "Einleitung").

Den sekundären Hyperaldosteronismus aber in der Schwangerschaft zu diagnostizieren, ist sehr schwierig. Genaue Renin-Spiegel-Messungen im Verlaufe der einzelnen Schwangerschaftswochen sind nicht bekannt und wohl auch zu aufwendig. Deshalb richten wir unser Hauptaugenmerk bei den Ergebnissen und in der Diskussion in dieser Hinsicht auf den Blutdruck, die Elektrolyte, das Albumin und den Hämatokritwert.

Nach KLEIN (1975) sollten in der Behandlung grundsätzlich protrahiert und schwächer wirksame Diuretika zur Anwendung kommen, da bei forcierter diuretischer Therapie das entstandene Natrium-Defizit durch vermehrte tubuläre Rückresorption kurzfristig ersetzt werden kann. Darüber hinaus führen insbesondere die potenten Diuretika mit kurzer und starker Wirkungs-

dauer zur sekundären Aktivierung des RAAS mit reaktiver Blutdrucksteigerung. Um einen adäquaten antihypertensiven und ausschwemmenden Effekt zu erzielen, muß deshalb eine mäßig starke Natriurese gewährleistet sein.

Bei gleichzeitig kaliumneutraler Wirkung ist das bei der in dieser Arbeit angewandten Wirkstoffkombination der Fall. Besonders verweise ich an dieser Stelle auf den Abschnitt "Das diuretische Prinzip" (Kapitel I, B): hieraus und aus weiteren Ausführungen in der Einleitung geht hervor, daß durch die milde Wirkung der angewandten Therapie keine Dissoziation zwischen renaler Ausscheidung und Mobilisation des interstitiellen Ödems auftritt. Nach Untersuchungen von EHRLY und BÖS (1977) ändern sich auf diese Therapie hin auch die hämorheologischen Eigenschaften des Blutes nicht, und das Verhalten des Hämatokrits sowie des Albumin (auch nach eigenen Ergebnissen)lassen keine Schlüsse zu, die eine derartige Wirkung bestätigen könnten. Weiterhin ist eine wesentliche Verringerung des intravasalen Volumens weder zu erwarten, noch ist eine Hypovolämie durch die eigenen Laborwerte verifizierbar gewesen.

M.E. stellt der sekundäre Hyperaldosteronismus unter dem vorgegebenen Therapieschema keine Gefahr dar, solange man mit der niedrigen Dosierung auskommt. - Darüber hinaus wäre dann zu prüfen, ob ein zusätzliches Ansteigen des Aldosterons zu den zuvor schon hohen Werten in der Schwangerschaft überhaupt noch eine Reaktion bewirken könnte.

Schwangerschaftsverlauf, Geburt, kindliche Parameter

Nach RIPPERT, RIPPMANN und PEIOS (in: RIPPERT und RIPPMANN, 1972) ist zwar antihypertensive und diuretische Behandlung nur symptomatisch, und bedeutet bei ausgeprägter Gestose Maskierung der Symptome ohne Kausalwirkung; allerdings räumen sie ein, daß bei rechtzeitigem Einsatz eine Steigerung des pathophysiologischen Geschehens unterbunden werden könnte.

Für BOHUMIR VEDRA sind Saluretica die Therapie der Wahl bei der EPH-Gestose, weil sie einerseits die tubuläre Reabsorption von Natrium vermindern, anderseits gleichzeitig die Sensitivität der Arteriolenwände gegenüber konstriktorischen Impulsen herabsetzen.

SIGG empfielt bei schweren venösen Insuffizienzen in Kombination mit physikalischen Maßnahmen die diuretische Therapie.

SCHNEIDER und andere Autoren (s. Einleitung) rechtfertigen den Einsatz von Thiazid-Diuretika bei venösen Ödemen.

SHOEMAKER, GANT, MADDEN und MAC DONALD untersuchten 1973 den Einfluß der Thiazid-Diuretika auf die Placenta-Funktion. Diuretika und diätetische Maßnahmen (Salzrestriktion) bewirkten eine Abnahme in der Placentaclearance von Dehydroisoandrosteronsulfat ($PCDSE_2$). Die finale Frage bleibt aber dennoch: ob die $PCDSE_2$ die Perfusion des uteroplacentaren Komplexes genau reflektiert oder nicht.

Schon MACKAY und Mitarb. fanden 1969 während der Therapie mit Thiaziden eine signifikante, vom absoluten Wert her geringe, Abnahme in der Östriolausscheidung im Urin. Sie vermindern aber ohne Frage die Zeichen der Schwangerschaftstoxämie und so auch ihre Inzidenz. Es wurde kein deletärer Effekt der angewandten Thiazide auf den Feten beobachtet. Sie hielten es für möglich, daß die beobachtete Wirkung auf die Urin-Östriolwerte lediglich eine Widergabe einer veränderten Physiologie in der Niere ist, oder ein enzymatischer Effekt.

MORRIS (in: HOCHULI und SCHURZ, in: RIPPERT und RIPPMANN, 1972) hat unter antihypertensiver Therapie eine Verbesserung des bei Spätgestosen eingeschränkten unteroplacentaren Blutdurchflusses beobachtet, die perinatale Mortalität bleibt jedoch davon unbeeinflußt.

Diese Ergebnisse veranlaßten uns zu den Zusatzuntersuchungen nach der Geburt, die in Tabelle 6 zusammengefaßt sind. Es er-

gaben sich keine Hinweise, daß die mit Verum behandelte Patienten-Gruppe negative Trends aufweist (s. Kapitel III).

Nach beendeter Behandlung sind sowohl in der Placebo- als auch in der Verumgruppe je 2 EPH-Gestosen neu aufgetreten; die Frage eines Rebound-Phänomens nach Absetzen der Therapie, bzw. eines prophylaktisch - therapeutischen Einflusses, läßt sich hieraus nicht beantworten.

In Bezugnahme auf die o.a. Abnahme der $PCDSE_2$ und der Senkung des Urin-Östriolwertes unter der Therapie, der in unseren Untersuchungen nicht kontrolliert wurde, würde man eventuell eine Restriktion der nutritiven Partialfunktion der Placenta, und damit evt. eine Retardierung der Frucht erwarten. Dies war jedoch in unserer Studie nicht der Fall, eine einzige Wachstumsretardierung kam lediglich in der Placebogruppe vor, nicht in der mit Verum behandelten Gruppe. Auch in der o.a. Fachliteratur wurden Dysmaturitäten nicht beobachtet, die auf die Diurese-Therapie zurückgeführt würden.

Nach WULF läßt sich der diaplazentare Austausch aller gasförmigen Substanzen einschließlich der aktuellen Blutgase durch die Gesetze der einfachen Diffusion erklären. Es ist deshalb nicht zu erwarten, daß es durch die Medikation zu einer Beeinflussung der Atmungsfunktion der Placenta kommt, ebenso wenig wie der arterielle Nabelschnur-pH, noch der Apgar-Score davon beeinflußt werden dürften. Im Nabelschnurblut besteht zur Zeit der Geburt eine arterielle und venöse Hypoxämie, Hyperkapnie und Azidose. Trotz der niedrigen O_2-Spannung ist ein signifikanter Milchsäure-Überschuß als Ausdruck einer gesteigerten anaerobe Glykolyse im fetalen Blut nicht nachweisbar. Die metabolische Azidose im Nabelschnurblut zur Zeit der Geburt ist vorwiegend maternen Ursprungs, für den Feten eine exogene Infusionsazidose.
Die gemessenen pH-Werte sind in den beiden Gruppen zufallsmäßig verteilt.

ZUSAMMENFASSUNG

Unter Bedingungen der Langzeitanwendung wurde das Verhalten des Venodiuretikums Dehydro Sanol Tri (DST) auf verschiedene Laborparameter, Blutdruck sowie die Beinödeme bei insgesamt 52 Schwangeren geprüft. Gemäß vorgegebener Randomisierung wurde mit Placebo bzw. Verum behandelt. Desweiteren wurden Fragen zum Schwangerschaftsverlauf, der Geburt und über kindliche Parameter, sowie zum sekundären Hyperaldosteronismus bei insgesamt 44 Schwangeren untersucht.

Als Indikationen der vorliegenden saluretisch wirkenden Wirkstoffkombination ergeben sich,bei Versagen der konservativen Therapie, zusätzlich stärkere Schwangerschaftsödeme, zu den idiopathischen, prämenstruellen, statischen (lokalen) Ödemen, Stauungsödemen und schmerzhaften Stauungsbeschwerden.

Die Prüfung von Wirksamkeit und Verträglichkeit des Venodiuretikums ergab eine zuverlässige, überwiegend mittelschnelle, meist langanhaltende diuretische Wirkung. Stauungsschmerzen nehmen ab bzw. verschwinden. Auch ein Stauungsödem im steady state läßt sich noch beeinflussen. Die Wiederanschoppung des Ödems ist verzögert.

Obwohl venöse Ödeme unter Anwendung des Präparates im Mittel innerhalb von 14 Tagen bei Dosierung von 1 Dragee DST täglich beseitigt werden, ist es in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung teilweise notwendig, das Medikament über eine längere Zeit einzunehmen, oder den Patienten auf eine Intervalltherapie einzustellen. Bei entsprechend disponierten Personen ist auf den Kohlenhydrat- und Harnsäurehaushalt zu achten.

Der normale und hypotone Blutdruck bleibt konstant; der erhöhte systolische und diastolische Blutdruck sinkt ab.

Während der Behandlung mit DST sind weiterhin Kontrollen des

Kaliums und des Kreatinins angezeigt. Bei Behandlungsbeginn sollte weder eine Hyper- noch eine Hypokaliämie bestehen. Die vom Hersteller angegebene Kaliumneutralität konnte insofern bestätigt werden, als ich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Ausgangs- und Endwerten des Serumkalium fand.

Hinsichtlich der weiteren Laborwerte fanden sich keine nennenswertenUnterschiede zwischen der Verum- und der Placebogruppe.

Der sekundäre Hyperaldosteronismus stellt unter dem vorgegebenen Therapieschema solange keine Gefahr dar, wie man mit der niedrigen Dosierung auskommt.

Die Durchschnittswerte und Häufigkeiten der Daten zu Entbindung und kindlichen Parametern machen deutlich, daß wir es offensichtlich nur mit geringen, auf Zufallseffekte zurückzuführenden Gruppenunterschieden zu tun haben, die statistisch nicht signifikant sind.

Für die Klinik sind die statistischen Veränderungen insgesamt gering, sowohl innerhalb der beiden Gruppen,als auch im Gruppenvergleich. Die Verringerung des Wadenumfanges rechts ergab sich sowohl unter DST als auch unter Placebomit statistischer Signifikanz bis zum 3o. Behandlungstag. Vom 3o. bis zum 6o. Behandlungstag ist in beiden Gruppen ein weiterer, durchschnittlich wesentlich geringerer und nicht signifikanter Rückgang der Umfänge zu beobachten.

In Einzelfällen ist die untersuchte Wirkstoffkombination sicher eine brauchbare therapeutische Möglichkeit bei starken Ödemen und Beschwerden, die verringert werden müssen. Im allgemeinen jedoch wird aus der relativ geringen Differenz zwischen beiden Gruppen, und auch im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen, deutlich, daß intensive Schwangerenbetreuung und Aufklärung überdie Flüssigkeitszufuhr notwendig

sind. Zumindest ein stärkeres Anschoppen von Ödemen mit entsprechenden Beschwerden läßt sich so vermeiden. Aber auch bereits bestehende Ödeme lassen sich durch verhaltenstherapeutische und konservative Maßnahmen vom Befund und vom Befinden her bessern.

LITERATURVERZEICHNIS

ADAMS, J.Q.: Cardiovascular physiology in normal pregnancy: Studies with the dye dilution technique. Amer. J. Obstet. Gynäk. 67, 741 (1954).

ADOLF, J., A. KRIESSMANN, B.J. KLOSE, A. WEIDENBACH: Einfluß der Gravidität auf die venöse Drainagefunktion der unteren Extremitäten. Med. Klin. 71 (2), 56 - 59 (1976).

ANNAT, G., D. RAUDRANT, J. CHAPPE, M. VINCENT, J. SASSARD, J.M. THOULON, M. DUMONT: Système Rénine-Angiotensin-Aldostérone et Activité Orthosympathique dans la Gestose-EPH. In: RIPPMANN, E.T., H. STAMM: EPH-Gestosis. CH-Davos 1977.

ANTON, W., K. NIEDNER, H.-E. MENDE: Untersuchungen über die Bedeutung des Histamin für die Ödembildung bei der Spätgestose. Zbl. Gynäk. 92, 1359-63 (1970).

ANTON, W., D. SCHMIDT, G. SCHMEISSER: Zur Frage der Ödembildung bei der Spätgestose unter besonderer Berücksichtigung der sauren Mucopolysaccaride. Zbl. Gynäk. 1970 Heft 41.

BLEYL, U., G. DÄHNERT, W.-W. HÖPKER, W. HOFMANN: Allgemeine Pathologie, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1975.

BOHUMIR VEDRA (CSSR): Hypertension and Proteinuria as Sequels of Saluretic Therapie. In: RIPPERT, C.H., E.T. RIPPMANN: EPH-Gestosis. 5 th Meeting 1972. Geb. 759 (1972).

BRASSINE, A.: Etiologie des Oedèmes Par Hypoprotéinémie. Rev. Med. Liege, 27, 738-41 (1972).

BROWNE, E., J.J. SAMPSON, E.O. WHEELER, B.F. GUNDELFING und GIANSIRACUSA: Physiologic changes in the circulation during and after obstetric labor. Amer. Heart J. 34, 311 (1947).

BRUNNER, H.R., P. CHANG, R. WALLACH, J.E. SEALEY, and J.H. LARAGH: Angiotensin II vascular receptors: their avidity in relationship to sodium balance, the autonomic nervous system and hypertension. J. clin. Invest. 51 (1972) 58-67.

BURWELL, C.S., W.D. STRAYHORN, D. FLICKINGER, M.B. CORLETTE, E.P. BOWERMAN, J.A. KENNEDY: Circulation during pregnancy. Arch. intern. Med. 62, 979 (1938).

BÜRGI, H.E.: Blutdruckverhalten unter Einsatz eines Venodiuretikums. Med. Welt 26, 1051-3 (1975).

DRUMMOND, G.B., S.E.M. SCOTT, M.M. LEES, D.B. SCOTT: Effects of posture on limb blood flow in late pregnancy. Brit. med. J. II, 587-588 (1974).

EHRLY, A.M.: Ödemausschwemmung und Thrombose. Med. Welt 26 (N.F.), 1877-1882 (1975).

EHRLY, A.M., W. BÖS: Hämorheologische Untersuchungen bei der saluretischen Therapie chronisch venöser Ödeme mit Dehydro Sanol Tri. Phlebol. u. Proktol. 6, 124-129 (1977).

EVERETT, R.B., M.D., R.J. WORLEY, M.D., P.C. MAC DONALD, M. D., M.F. GANT, M.D.: Modification of vascular responsiveness to angiotensin II in pregnant women by intravenously infused 5-alpha-dihydroprogesterone. Am. J. Obstet. Hynecol. 131 (1978) 352.

FELIX, W.: Wirkungsmechanismus der internen Therapie mit "Venopharmaka". Dtsch. med. Z. 21, 456-466 (1970 b).

FELIX, W.: Medikamentöse Therapie bei venösen Abflußstörungen. Therapiewoche 32, 3366 - 3370 (1974).

FELIX, W., M. MANZ: Über den Einfluß von Triamteren und Bemetizid auf den transkapillären Flüssigkeitsaustausch. Med. Welt 26 (N.F.), 1043-1046 (1975).

FISCHER, H.: Saluretika und venöse Stauungen. Monatskurse für die ärztliche Fortbildung 27 (1977) Nr. 8.

FISCHER, H.: Primäre und sekundäre Varicose. Kurzmonographien Sandoz 4, Sandoz AG Nürnberg 1971.

FISCHER, H.: Zur Messung von Schwellungszuständen der Unterschenkel mit Hilfe des Ultraschall-Impulsecho-Verfahrens. Zbl. Phleb. 7, 32-42 (1968).

FISCHER, H.: Die Pharmakotherapie der chronisch-venösen Insuffizienz. 3. intern. Phlebologenkongress, Berlin, Sept. 1960.

FISCHER, H., U. HENSEL: Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit von Flavonoiden bei der venösen Insuffizienz des Unterschenkels.
Vortrag, III. Kongress f. Phlebologie. Amsterdam, 1968.

FISCHER, H., R. RIETSCH, H. KAISER: Zur Beeinflussbarkeit von Stauungsödemen durch Saluretika.
Med. Welt 26, 1954-7 (1975).

FREUND, U., MD., FRENCH, W., MD., CARLSON, R.W., MD., PH.D., WEIL, M.H., MD., PH.D., SHUBIN, H., MD.,: Hemodynamic and metabolic studies of a case of toxemia of pregnancy.
Am J. Obstet. Gynecol. 127 (2), 206-8 (1977).

FRIEDBERG, V.: Physiologische Veränderungen des Gesamtorganismus. Physiologie des peripheren Kreislaufs während der Schwangerschaft. In: O. Käser u.a., Gynäkologie und Geburtshilfe, Band II, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1967.

FRIEDBERG, V.: Die physiologischen Veränderungen des mütterlichen Organismus während der Schwangerschaft.
Gynäkolog. 3, 46 (1970).

FRIEDBERG, V.: Physiologische Veränderungen des mütterlichen Organismus in der Schwangerschaft. In: Gerhard Martius, Lehrbuch der Geburtshilfe, 8. Auflage, S 54 ff, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974.

FRIEDBERG, V.: Regelwidrigkeiten des mütterlichen Organismus in der Schwangerschaft. Die schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen. In: Gerhard Martius, Lehrbuch der Geburtshilfe, 8. Auflage, S. 149 ff, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974.

FRIEDBERG, V. und HOCHULI, E.: Die schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen. Schwangerschaftstoxikosen. In: O. Käser u.a., Gynäkologie und Geburtshilfe, Band II, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1967.

FRIEDBERG, V., K. MARTIN, R. GERTELS: Veränderungen des Venendrucks und der Nierenfunktion bei Lagewechsel der Schwangeren. (Ein Beitrag zum Vena-cava-Kompressionssyndrom). Geburtsh. und Frauenheilk. 34, 809-817 (1974).

GANT, H.F., S. CHAND, R.J. WORLEY, P.J. WHALLEY, U.D. CROSBY, and p.D. MAC DONALD: A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 120 (1974) 1-7.

GANT, N.F., G.L. DALEY, S. CHAND, P.J. WHALLEY, and P.C. MAC DONALD: A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. J. clin. Invest. 52 (1973) 2682-2689.

GANT, N.F., J.M.JIMINEZ, P.J.WHALLEY, S.CHAND, P.C. MAC DONALD: A prospective study of angiotensin II pressor responsiveness in pregnancies complicated by chronic essential hypertension. Am. J. Obstet. Hynecol. 127 (1977) 369.

GEDIGK, P.: Störung der Zirkulation. In: Eder, M., P. Gedigk: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1974.

GLOOR, M., H. FISCHER: Grundlagen für die Therapie mit einem Flavonoid. Fortschr. Med. 89, 1024-7 (1971).

GÖLTNER, E.: The effect of gelatin infusion on the intravascular fluid volume in non-pregnant and pregnant women. Bibl. haemat. (Basel) 33, 184 (1969).

GÖLTNER, E., J. BABENERD, M. BRESTAK, A. SADR und U. PLACZEK: Zur Regulation des intravasalen Flüssigkeitsvolumens nach Gelatineinfusion bei Nichtschwangeren und Schwangeren. Z. klin. Pharmakol. Ther. Toxikol. 5, 439 (1968).

GÖLTNER, E., T. SCHLUNK, H. NIEBUHR: Orthostatische Dysregulation und Venenfunktion bei Wöchnerinnen. Geburtsh. und Frauenheilk. 34, 1023-1028 (1974).

GREITHER, A.: Dermatologie und Venerologie. Eine Propädeutik und Systematik. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1972.

GÜß, H.: Varicosis und Schwangerschaft.
Med. Welt 24 (N.F.), 1907-1909 (1973).

HAASE, W.: Ergebnisse der Feldstudien mit Dehydro Sanol Tri auf statistischer Sicht. Med. Welt 4, 150-156 (1978).

HAMILTON, H.F., J. Obstet. Hynaec. Vrit. Emp. 56, 548 (1949).

HARRINGTON, J.T.: Diuretics. Am. J. Hosp. Pharm. 32, 316-19 (1975).

HEIDENREICH, O.: Moderne pharmakologische Aspekte der Diuretika-Therapie. 25 Jahre Diuretika Symposion Hamburg 17.1.1976, herausgegeben von Georg H. Finger MSD, Sharp und Dohme GmbH (1977).

HERKEN, H.: Pseudo-Antialdosterone. Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Band 24,
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1969).

HOEHN, N., P. HOHLWEG-MAJERT, H. WITTLINGER, H. SCHWAB: Übergewichtigte Frauen in der Geburtshilfe.
Fortschr. Med. 94, 1458-9, 1461 (1976).

HOHLWEG-MAJERT, Pl, H. SCHWAB, H. WITTLINGER: Schwangerschaft bei übergewichtigen Frauen. Geburtsh. und Frauenheilk. 35, 122-129 (1975), Georg Thieme Verlag Stuttgart.

HYTTEN, F.E., T. LIND: Diagnostic indices in pregnancy. Medical Research Council. Reproduction and Growth Unit. Newcastle upon Tyne, 1973.

IRNIGER, W., K. SIGG, H. STAMM: Thromboseprophylaxe während der Schwangerschaft und Wochenbettthrombose.
Praxis 53, 1542-1546 (1964).

JACOBI, H., R. FONTAINE: "3-(α-Methylbenzyl)-6-chlor-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1, 1-dioxyd, ein neues Saluretícum", Arzneim.-Forsch. 16 1186-1197, 1332-1339 (1966).

JANISCH, H.: Morphogenetische und funktionelle Veränderungen bei EPH-Gestose. II. Geburtshilfe Perinatol. 174, 107-27 (1971).

KABOTH, G.: Untersuchungen über die Entstehung des Schwangerenödems. Arch. Gynäk. 127, 170-193 (1925).

KAISER, R.: Anatomie und Physiologie der Fortpflanzung. In: G. Martius, Lehrbuch der Geburtshilfe, 8. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974.

KAPPERT, A.: Zur medikamentösen Beeinflussung gestörter Kapillarfunktionen. Zeitschr. Ther. 2, 71-89 (1974).

KAPPERT, A.: Zur pharmakologischen Beeinflussung der chronisch-venösen Insuffizienz.
Arch. Arzneither. 1, 39-45 (1976).

KAULHAUSEN, H., A. BRESSLER, and K. PFEIFFER: Effect of Sodium and Sorbit Infusions on Angiotensin Sensitivity in Human Pregnancy. In: RIPPMANN, E.T., H. STAMM: EPH-Gestosis. CH-Davos 1977.

KAULHAUSEN, H., J. SELBACH, R. LIMMER, A. BRESSLER, und G. LEYENDECKER: Untersuchungen zur Angiotensin-Empfindlichkeit in der Spätschwangerschaft. In: H. HUSSLEIN (Ed.): Gynäkologie und Geburtshilfe: Forschungen - Erkenntnisse, Verlag H. Egermann, Wien 1977.

KLEIN, H.: Triamteren: Klinische Pharmakologie, Indikationsbereiche und Nebenwirkungen eines Diuretikums. Therapiewoche 25, 37, 5135 (1975).

KLÜKEN, N.: Die interne und externe Therapie von Venenkrankheiten. Folia Angiol. Suppl. Vol. IV, 121-127, Berlin - Wien (1974).

KRAMER, H.J.: Wann welche Diuretika? 25 Jahre Diuretika Symposion Hamburg 17.1.76, herausgegeben von Georg H. Finger MSD, Sharp und Dohme GmbH (1977).

KRUKENBERG, H.: Arbeitsphysiologische Untersuchungen an graviden Frauen. III. Mitteilung: Über den Einfluß des Körpergewichts auf den Venendruck. Z. Geburtsh. 103, 217 (1932).

KYANK, H.: Besonderheiten der Schwangerschaftsphysiologie. Z. inn. Med. 25, 521 ff (1970).

LANDT, H., J.E. BENJAMIN: Cardiodynamic and electrocardiographic changes in normal pregnancy. Amer. Heart J. 12, 592 (1936).

LAUBE, R., W. ANTON: Kreislaufphysiologische Untersuchungen mit Hilfe des peripheren Venendrucks bei normalen und bei präklamptischen Schwangeren sowie unter der Geburt. Zbl. Gynäk. 94, 1302 (1972).

LEVY, H.: Serum-Elektrolytverhalten unter dehydro sanol tri. Phlebol u. Proktol. 4, (1975).

LÖSEL, H.: Zur Diagnose und Behandlung der Varicosis und ihrer Komplikationen. Therapie d. Gegenwart 4, 540-554 (1967).

LUTZ, J., V. FRIEDBERG: Schwundrate und totale Clearance von Evans-Blau während der normalen Schwangerschaft und bei Schwangerschaftstoxikosen. Klin. Wschr. 39, 801 (1961).

MARTIUS, G.: Lehrbuch der Geburtshilfe. 8. neubearbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974.

MENG, K., D. LOEW: Diuretika. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974.

MERLEN, J.F., J. COGET: Bioflavonoide und Mikrozirkulation. In: H. Fischer u.a., Phlebologie und Proktologie. Ergebnisse aus Klinik und Praxis. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart 1975.

MORITZ, F., D.V. Tabora: Über eine Methode, beim Menschen den Druck in oberflächlichen Venen exakt zu bestimmen. Dtsch. Arch. klin. Med. 98, 475 (1910).

MORRIS, N.: Untersuchungen und Beratung der schwangeren Frau. Die Schwangerschaftsfürsorge. In: O. Käser u.a., Gynäkologie und Geburtshilfe, Band II, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1967.

MÜLLER, K.H.: Behandlung der Folgen chronisch venöser Insuffizienz. Allgemeinmed. 47, 1012-3 (1971).

NEUMANN, D., W. HAASE: Wirkung der Diuretika Bemetizide und Triamteren auf die renale Kalium- und Natrium-Ausscheidung. Med. Welt 28 (N.F.), 1621-1623 (1977).

NEUMANN, D., G. SCHMIDT: Diuretische und saluretische Wirkung des Bemetizid und des Triamteren im Vergleich zu verschiedenen Kombinationen beider Substanzen. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 27, 559-562 (1977).

NEUMANN, D., H. LIEBAU, G. SCHUBERTH, W. HAASE: Das Verhalten von Serum-Elektrolyten, Erythrocyten, Hämoglobin, Kreatinin und Harnsäure unter Langzeitmedikation von DEHYDRO SANOL TRI. Noch nicht veröffentlichte Studie (1978).

ÖNEY, T., H. KAULHAUSEN: First Experiences with a Simplified Angiotensin Sensitivity Test. In: RIPPMANN, E.T., H. STAMM: EPH-Gestosis. CH-Davos 1977.

OESTERHELD, G.: Untersuchungen über das kaliumneutrale Venodiuretikum Dehydro Sanol Tri. Erfahrungsbericht über ein neues Prinzip zur Behandlung venöser Beinleiden. Med. Welt 26, 1679-82 (1975).

PETERS, G., F. ROCH-RAMEL: Thiazide Diuretics and Related Drugs. Handbuch der Experimentellen Pharmakologie Band XXIV, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1969).

RICHTER, R.H.H., M. ARNOLD: Beobachtungen über die Wirkung des Aldosteronantagonisten Spironolacton (Aldacton) in der normalen und toxämischen Schwangerschaft. Gynaecologie 152 (1961) 248-257.

RIEGER, J., J. GIRNDT, F. SCHELER: Nebenwirkungen der diuretischen Therapie. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2, 93-98 (1974).

RIPPERT, C.H., E.T. RIPPMANN: EPH-Gestosis. 5 th Meeting 1972.

RIPPERT, C.H., E.T. RIPPMANN, E. PEIOS: Die drei Behandlungsstufen der EPH-Gestose. In: RIPPERT, C.H., E.T. RIPPMANN: EPH-Gestosis. 5 th Meeting 1972.

RIPPMANN, E.T.: Schwangerschaft und Nierenerkrankungen. Med. Welt 25/Heft 41, 1658-1663 (1974).

RIPPMANN, E.T., CH-Basel, H. STAMM, CH-Baden: EPH-Gestosis. CH-Davos 1977. 9. Meeting Organisation Gestosis, CH-Davos. 30. Nov. - 2. Dez. 1977. Organisation Gestosis - Press 1978.

RUNGE, H.: Über den Venendruck in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. Arch. Gynäk. 122, 142 (1924).

SANTLER, R., K. KIRALY, D. NEUMANN: Internationales phlebologisches Seminar. Ergebnisse der Angiologie. Band 16, F.K. Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1977.

SCHNEIDER, W.: Zur Pathophysiologie und Klinik des venösen Niederdrucksystems. Phlebol. u. Proktol. 1, 13-26 (1972).

SCHOLLMEYER, P.: Pathogenese der Ödeme. Allgemeinmed. 50, 554-60 (1974).

SCHREY, A., D. NEUMANN: Das venodiuretische Prinzip. Neuorientierung in der Therapie der Venopathien. Lechte Verlag, Emstetten, Section Medizin/Forschung (1976).

SCHUSTER, K.H., E. WOLFF: Therapie von Venopathien vom Standpunkt des Dermatologen. Allgemeinmed. 51, 129-30 (1975).

SCHWARZ, R.: Das Verhalten des Kreislaufs in der normalen Schwangerschaft: Der arterielle Blutdruck. Arch. Gynäk. 199, 549 (1964).

SCHWARZ, R., U. RETZKE: Verhalten des Niederdrucksystems in der normalen Schwangerschaft nach intravenöser Flüssigkeitsbelastung. Zbl. Gynäk. 96, 1643-1650 (1974).

SELCHAU, M.: Diuretika. 47. Pharm. Prax. 9, 193-9 Concl. (1970).

SHOEMAKER, E.S., M.D., N.F. GANT, M.D., J.D. MADDEN, M.D., and P.C. MAC DONALD, M.D.: The effect of thiazid diuretics on placental function. Texas medicine 69 (1973), Austin, 109 ff.

SIGG, K.: Varicosis und Thrombose in der Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. Zbl. Gynäk. 85, 251 (1963).

SIGG, K.: Prophylaxe und Therapie des varicösen Symptomenkomplexes in und außerhalb der Gravidität. In: O. Käser u.a., Gynäkologie und Geburtshilfe, Band III, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1972, und: Zbl. Hynäk. 94, 1302-1307 (1972).

STARK, G.: Unsere Erfahrungen mit dem Aldosteronblocker Aldactone in der Geburtshilfe. Geb. und Frauenheilkunde (1962) 155.

STUMPE, K.O., F. KRÜCK: Ödempathogenese. In: Das dicke Bein. Aktuelle Probleme in der Angiologie, Band 9, Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien (1970.

TARJAN, G.: Neue Methode zur Erkennung von Ödemen in der Schwangerschaft. Zbl. Gynäk. 97, 390-395 (1975).

THOMSON, K.J., D.R. REID, M.E. COHEN: Studies on circulation in pregnancy, venous pressure observations in normal pregnant women, in pregnant women compensated and decompensated heart disease and in pregnant toxemias.
Amer. J. med. Sci. 198, 665 (1939).

TOSETTI, K.: Zirkulationszeit des Blutes und Schwangerschaft. Dtsch. Gesundh.-Wes. 13, 1137 (1958).

VOKAER, A.: Le poids, les oedèmes, le sel dans les grossesses normales et toxémiques. J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod. (Paris) 2, 573-88 (1973).

WALZ, K.A., E. GÖLTNER, J. SCHLUNK: Wenn der Kreislauf in der Schwangerschaft überfordert wird.
Selecta, Jahrgang XVIII, 24, 2374-2380 (1976).

WEIDMANN, G.: Stationäre und ambulante medikamentöse Therapie phlebologischer Erkrankungen.
Med. Welt 26, 1046-50 (1975).

WEIR, R.J., R. FRASER, A.F. LEVER, I.J. MORTON, J.J. BROWN, A. KRAWSZEWSKI, G.M. MAC ILWAINE, J.I.S. ROBERTSON, M. TREE: Plasma Renin, Renin Substrate, Angiotensin II, and Aldosterone in Hypertensive Disease of Pregnancy. The Lancet, February 10, 1973, 291-94.

WEISBECKER, L.: Hormone. In: Keidel, W.D., Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973.

WENDERLEIN, J.M.: Beschwerden venöser Insuffizienz während der Gravidität unter psychosomatischen Aspekten. Eine psychometrische Untersuchung an 345 Schwangeren. Geburtsh. und Frauenheilk. 36, 997-1003 (1976).
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976.

WIßNIOWSKI, Th., A. HARLIN'WIßNIOWSKI: Konservative und chirurgische Maßnahmen in einer phlebologischen Sprechstunde. Fortschr. Med. 92, 1132-1137 (1974).

ZANDER, J.: Die Hormone der Placeta. In: Käser, O., Gynäkologie und Geburtshilfe, Band II, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1967.

ZMITROVICH, L.A.: The changes of venous pressure in the course of pregnancy. Akus. i. Ginek. (Moskau) 36, 49 (1960).

DANKSAGUNG

Für die Betreuung während der Verfertigung der Studie danke ich insbesondere Herrn Priv. Doz. Dr. med. Kunz.

Desweiteren gebührt mein Dank Herrn Dr. med. Drähne für praktische Hinweise zum Beginn der Arbeit und zur Disposition.

LEBENSLAUF

Am 30. Juli 1953 wurde ich, Fridolin Braig junior, als Sohn des Fridolin Braig senior und seiner Frau Kreszentia, geb. Schmid, in Ehingen/Donau geboren.

Nach Besuch der Volksschule und des Progymnasiums zu Bad Buchau, trat ich 1969 nach Erreichung der Mittleren Reife in das mathematisch - naturwissenschaftliche Gymnasium in Riedlingen ein, an dem ich am 16. Juni 1972 die Reifeprüfung bestand.

Zum Medizinstudium wurde ich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen zugelassen, im Oktober 1972. Hier legte ich im März 1975 die ärztliche Vorprüfung ab, im April 1976 die erste ärztliche Prüfung und im März 1978 die zweite ärztliche Prüfung. Während dem "Praktischen Jahr" für Mediziner war ich ein Trimester in der Abteilung für Anästhesiologie des Katharinenhospitals Stuttgart tätig, und je ein Trimester in der Chirurgischen Klinik Stuttgart-Feuerbach und der Inneren Abteilung des Bürgerhospitals Stuttgart. Die dritte ärztliche Prüfung habe ich am 23. Oktober des Jahres 1979 abgeschlossen.